

Psychopharmakotherapie bei stationären internistischen Patienten einer Universitätsklinik: Eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von **René Jürgen Nobis**
geboren am 02.03.1987 in Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)

Gutachter:

- 1. Herr Prof. Dr. med. Gunter Wolf, MHBA, Jena**
- 2. Herr Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Jena**
- 3. Herr Prof. Dr. med. Thomas Kraus, Engelthal**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.03.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	3
2 Fragestellung	12
3 Patienten und Methoden	14
3.1 Untersuchte Daten und Patientenkollektive	14
3.2 Auswertung und Darstellung der Befunde	15
4 Ergebnisse.....	17
4.1 Verordnete Psychopharmaka	17
4.1.1 Antidepressiva.....	21
4.1.2 Neuroleptika	21
4.1.3 Hypnotika/Sedativa	22
4.1.4 Anxiolytika	22
4.1.5 Antidementiva	23
4.1.6 Phasenprophylaktika	23
4.1.7 Entwöhnungsmittel	23
4.2 Dosierungen	23
4.2.1 Antidepressiva.....	24
4.2.2 Neuroleptika	27
4.2.3 Hypnotika/Sedativa	30
4.2.4 Anxiolytika	30
4.2.5 Antidementiva	31
4.2.6 Phasenprophylaktika	32
4.2.7 Entwöhnungsmittel	33
4.3 Untersuchte Patientenkollektive	33
4.3.1 Kontrollgruppe	33
4.3.2 Psychopharmakagruppe	34
4.3.3 Vergleich beider Gruppen	34
4.3.4 Weitere Ergebnisse der Psychopharmakagruppe	39

4.4	Ergebnisse bei speziellen Wirkstoffgruppen	41
4.4.1	SSRI.....	42
4.4.2	NaSSA	42
4.4.3	TZA	43
4.4.4	SSNRI	44
4.4.5	Atypische Neuroleptika.....	45
4.4.6	Niedrigpotente Neuroleptika	46
4.4.7	Benzodiazepinrezeptoragonisten	46
5	Diskussion.....	51
5.1	Limitationen der Studie.....	51
5.2	Psychopharmakaverordnungen.....	52
5.2.1	Antidepressiva.....	53
5.2.2	Neuroleptika	55
5.2.3	Benzodiazepinrezeptoragonisten	56
5.3	Altersstruktur	57
5.3.1	Antidepressiva.....	58
5.3.2	Neuroleptika	58
5.3.3	Benzodiazepinrezeptoragonisten	59
5.4	Geschlechtsspezifische Aspekte	59
5.4.1	Antidepressiva.....	60
5.4.2	Neuroleptika	60
5.4.3	Benzodiazepinrezeptoragonisten	61
5.5	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen.....	61
5.5.1	Blutdruckveränderungen	62
5.5.1.1	Antidepressiva	62
5.5.1.2	Neuroleptika	64
5.5.2	EKG-Veränderungen.....	64
5.5.2.1	Antidepressiva	64
5.5.2.2	Neuroleptika	68
5.5.2.3	Benzodiazepinrezeptoragonisten	70
5.6	Metabolische Nebenwirkungen	70
5.6.1	Antidepressiva.....	71

5.6.2 Neuroleptika	74
5.6.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten	75
5.7 Hämatologische Nebenwirkungen	76
5.7.1 Leukozyten	76
5.7.2 Hämoglobin	76
5.8 Konsiliarpsychiatrische Mitbetreuung	77
6 Schlussfolgerungen.....	79
Literaturverzeichnis	82
Anhang.....	95
Danksagung	95
Ehrenwörtliche Erklärung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AD	Antidepressiva
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation für Arzneimittelwirkstoffe
AtNL	Atypische Neuroleptika
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
BZD	Benzodiazepine
BZDRA	Benzodiazepinrezeptoragonisten
CERT	<i>Center for Education and Research on Therapeutics</i>
DDD	<i>defined daily dose</i>
D. m.	Diabetes mellitus
ECG	<i>electrocardiogram</i>
EKG	Elektrokardiogramm
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H ₁ -Rezeptor	Histaminergere Rezeptor Typ 1
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} , glykiertes Hämoglobin
ICD-10	<i>International Classification of Diseases, 10th revision</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIM III	Klinik für Innere Medizin III
Leu	Leukozyten
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MAO-A	Monoaminoxidase Typ A
MIND-IT	<i>Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial</i>
n	Fallzahl

NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NpNL	Niedrigpotente Neuroleptika
RR dia	Diastolischer Blutdruck
RR sys	Systolischer Blutdruck
SGA	<i>second generation antipsychotics</i>
SNDRl	Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TdP	<i>Torsades de Pointes</i>
TZA	Trizyklische Antidepressiva
QT-Zeit	Absolute Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG, syn. QT-Intervall
QTc-Zeit	Frequenzkorrigierte QT-Zeit, syn. QTc-Intervall
WHO	<i>world health organization</i>
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

HINTERGRUND: Die Therapie mit Psychopharmaka ist aus dem klinischen Alltag kaum mehr wegzudenken. Sowohl im hausärztlichen Bereich als auch in der stationären Krankenbehandlung erfolgt eine breite und auch oftmals unkritische Verordnung psychotroper Substanzen. Relativ selten wird die Indikation primär durch einen Psychiater oder Nervenarzt gestellt. Ziel der Arbeit war daher, den Gebrauch von Psychopharmaka bei stationären Patienten einer großen internistischen Universitätsklinik systematisch zu analysieren.

METHODEN: In allen Entlassungsbriefen der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena (mit den Bereichen Nephrologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Rheumatologie und Osteologie; insgesamt 85 stationäre Betten) aus dem Jahr 2010 wurde retrospektiv die Psychopharmakaverordnung analysiert. Neben den Patientencharakteristika wurden verordnete Psychopharmaka, psychiatrische Diagnosen und konsiliarpsychiatrische Mitbehandlung sowie Blutdruck-, Blutbild-, Stoffwechsel- und EKG-Parameter erhoben und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden in diesem Zeitraum in der Klinik 3009 Patientenfälle stationär behandelt. Dies entspricht 2160 verschiedenen Patienten (54,5 % weiblich, 45,5 % männlich). Die Kontrollgruppe (ohne Psychopharmakotherapie) umfasste 1789, die Psychopharmakagruppe 371 Patienten. Bei 17,2 % (hiervon: 63,6 % weiblich, 36,4 % männlich) fand sich im Entlassungsbrief die Empfehlung zur Psychopharmakotherapie. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde mit nur einem Psychopharmakon behandelt. Patienten der Psychopharmakagruppe waren im Mittel signifikant älter und signifikant häufiger weiblich als jene der Kontrollgruppe. Wichtigste Medikamentengruppe waren die Antidepressiva, speziell die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer, der Wirkstoff Mirtazapin sowie die trizyklischen Antidepressiva. Teilweise in relativ niedrigen Dosierungen wurden

Antidepressiva möglicherweise primär zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt.

Adipöse Patienten und Diabetiker fanden sich in der Psychopharmakagruppe signifikant häufiger, ebenso Patienten mit Kachexie. Insbesondere Patienten mit Therapie durch atypische Neuroleptika, SSRI, SSNRI und NaSSA wiesen eine signifikant erhöhte Diabetesprävalenz auf. Die HbA_{1c}-Werte von Patienten mit manifestem Diabetes waren jedoch nicht schlechter unter der Therapie mit Psychopharmaka. Patienten mit NaSSA, SSNRI, SSRI oder TZA waren signifikant häufiger adipös als solche ohne Psychopharmakotherapie. Hohe Anteile kachektischer Patienten gab es in den Subgruppen der Benzodiazepinrezeptoragonisten, Neuroleptika und SSNRI.

Signifikante Erhöhungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks ließen sich unter der Therapie mit SSNRI nachweisen. Die ausgeprägtesten QT-Zeitverlängerungen kamen unter Neuroleptika, SSRI und TZA zustande. Der kardiale Zustand der Patienten, charakterisiert durch definierte EKG-Veränderungen, war unter Neuroleptika am schlechtesten.

Bei 44,5 % der Patienten konnte keine primäre psychiatrische Diagnose eruiert werden und nur in 14,6 % der Fälle wurde ein psychiatrischer Konsiliarius hinzugezogen.

Relativ häufig fand sich eine Therapie mit Benzodiazepinrezeptoragonisten bzw. Benzodiazepinen in der Entlassungsmedikation (ca. 10% aller Patienten).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Indikation zur Psychopharmakotherapie konnte im Einzelfall nicht konkret analysiert werden. Dennoch scheint eine Therapie mit niedrig dosierten Antidepressiva zur Schmerzbehandlung möglicherweise eine der häufigsten Indikationen gewesen zu sein. Auch Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzpatienten wurden eventuell mit Psychopharmaka behandelt. Benzodiazepine in der Entlassungsmedikation sollten aufgrund des hohen Suchtpotentials sehr kritisch hinterfragt werden. Eine engere interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Internisten und Psychiatern erscheint notwendig, um die Psychopharmakotherapie von älteren, oft multimorbiden internistischen Patienten zu optimieren.

1 Einleitung

Psychische Störungen gehören zu den häufigsten Krankheiten überhaupt. In Deutschland beträgt die Lebenszeitprävalenz ca. 43 % (Lieb et al. 2008). Die am häufigsten genutzte Therapieoption bei solchen Erkrankungen ist die Psychopharmakotherapie. Sie tangiert die meisten medizinischen Fachrichtungen und ist weder aus dem klinischen Alltag im Krankenhaus, noch aus der hausärztlichen Praxis wegzudenken. Nach dem jährlich erscheinenden Arzneimittelreport des WidO (Schwabe und Paffrath 2011) und ähnlichen Erhebungen (Glaeske und Schick Tanz 2011) zählen Psychopharmaka zu den am häufigsten verordneten Medikamenten überhaupt. Beispielsweise werden 37,9 % der affektiven Störungen ausschließlich medikamentös behandelt (Alonso et al. 2004), eine Kombination von Pharmako- und Psychotherapie betrifft in dieser Studie 33,1 %. Dies zeigt, dass fast drei Viertel dieser Patienten zumindest begleitend psychopharmakologisch behandelt werden.

In Verbindung mit der hohen Prävalenz psychischer Erkrankungen unterstreicht die häufige Verordnung psychotroper Substanzen die Relevanz der Thematik.

Die Einteilung psychischer Störungen erfolgt im Kapitel V (F) der ICD-10 in zehn diagnostische Hauptgruppen (F0 - F9). Sie sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: *Diagnostische Hauptgruppen nach ICD-10; modifiziert nach Dilling et al. 2011.*

F0	Organische einschließlich somatischer psychischer Störungen
F1	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
F2	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störung
F3	Affektive Störungen (Depression, Manie, bipolare Störung)
F4	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
F5	Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung mit körperlichen Störungen oder Faktoren
F6	Persönlichkeitsstörungen
F7	Intelligenzminderung
F8	Entwicklungsstörungen
F9	Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend

Zahlreiche Studien befassten sich bereits mit der Prävalenz psychiatrischer Krankheitsbilder, sowohl in der Allgemeinbevölkerung, als auch im Kontext der stationären Krankenversorgung in der somatischen Medizin. Anhand von Metaanalysen zeigte sich, dass in der Gesamtpopulation in Deutschland Störungen aus der Hauptgruppe F4, insbesondere Angsterkrankungen offenbar am häufigsten vorkommen. Affektive Störungen (F3) mit vorrangig depressiver Ausprägung folgen danach (Jacobi 2009). Die 12-Monats-Prävalenz einer psychischen Störung, gleich welcher Kategorie, bezifferte diese Untersuchung auf 27 %.

Auf somatischen Krankenhausstationen scheinen psychische Erkrankungen ebenfalls eine bedeutende Rolle zu spielen, was auf die wechselseitige Beziehung von körperlicher und psychischer Morbidität zurückzuführen ist (Friederich et al. 2002, Diefenbacher 2002). Verschiedene Untersuchungen zeigten diesbezüglich eine Prävalenz psychischer Störungen von über 30 %, wobei insbesondere ältere Menschen betroffen waren. Demenzielle Syndrome und Depressionen waren dabei am häufigsten (Friederich et al. 2002, Wancata et al. 2000). Therapeutisch wurde damals vorrangig auf Anxiolytika zurückgegriffen, die einen Großteil (ca. 42 %) der verordneten Psychopharmaka ausmachten. In rund 25 % der Fälle wurden Neuroleptika verschrieben und zu ca. 15 % Antidepressiva. Auf den Empfehlungen eines psychiatrischen Konsiliarius beruhte dabei etwa jede vierte Verordnung (Wancata et al. 2000). Dennoch vollzieht sich auf dem Gebiet der Psychopharmakotherapie seit einigen Jahren ein Wechsel der Verordnungsgewohnheiten im Sinne eines Rückgangs von Benzodiazepinverordnungen und ansteigenden Verschreibungsraten von Antidepressiva (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011a, 2011b), sodass aktuell durchaus eine andere Situation vorliegen dürfte.

Die Relevanz psychopharmakologischer Behandlung scheint vor diesem Hintergrund unbestritten. Es existiert ein außerordentlich breites Spektrum an psychotropen Wirkstoffen für die unterschiedlichsten psychiatrischen und anderen Indikationen. Psychopharmaka im engeren Sinne werden nach Laux (2010) in folgende große Gruppen eingeteilt:

Antidepressiva

Es handelt sich um eine große, chemisch und pharmakologisch äußerst heterogene Gruppe von Wirkstoffen, die je nach Wirkmechanismus in verschiedene Substanzklassen eingeteilt werden. Vor allem die Selektivität für die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin bzw. deren Rezeptoren spielt eine Rolle. Folgende Wirkstoffgruppen werden unterschieden:

- trizyklische Antidepressiva (TZA), z. B. Amitriptylin, Trimipramin, Doxepin
- selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin
- selektive Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SSNRI), z. B. Venlafaxin, Duloxetin
- noradrenerge/spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA), z. B. Mirtazapin
- selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI), z. B. Reboxetin
- Monoaminoxidase-A-Hemmer, z. B. Moclobemid
- selektive Noradrenalin-Dopaminwiederaufnahmehemmer (SNDRI), z. B. Bupropion
- Melatoninrezeptoragonist Agomelatin.

Im ZNS sollen durch Antidepressiva Antrieb und Stimmung moduliert bzw. normalisiert werden. Jedoch gibt es zwischen den einzelnen Substanzen erhebliche Unterschiede, sodass der zur jeweiligen Symptomatik des einzelnen Patienten passende Wirkstoff Mittel der Wahl sein sollte.

Seit 1994 ist die Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva auf mehr als das Vierfache angestiegen. Das Indikationsspektrum ist ausgesprochen breit und ständige Erweiterungen wie z. B. Angsterkrankungen, Schlaf-, Ess- und Zwangsstörungen kommen hinzu. Dabei spielt der Off-Label-Use eine Rolle. Das bedeutet, dass Wirkstoffe auch für solche Indikationen zum Einsatz kommen, für die formal keine Zulassung besteht. Die wenigsten Substanzen

sind für sämtliche Einsatzgebiete, bei denen sie wirksam sind, auch zugelassen. Pharmakoepidemiologen schätzen den Einsatz von Psychopharmaka – auch von Antidepressiva – außerhalb zugelassener Indikationen als regelhaftes Geschehen ein (Fritze 2006).

Neuroleptika, syn. Antipsychotika

Das Wirkspektrum dieser Gruppe von Psychopharmaka bezieht sich auf psychotische Erkrankungen im weitesten Sinne. Sie werden zur Therapie von Erregungszuständen, affektiven Spannungen sowie von Denk-, Verhaltens-, Wahrnehmungs- und Ich-Störungen eingesetzt.

Klinisch sinnvoll ist die Einteilung der Neuroleptika nach der neuroleptischen Potenz in

- hochpotente Neuroleptika, z. B. Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin, Olanzapin, Risperidon
- mittelpotente Neuroleptika, z. B. Amisulprid, Clozapin, Quetiapin
- niedrigpotente Neuroleptika, z. B. Pipamperon, Promethazin, Melperon.

Außerdem hat sich die Klassifikation in typische und atypische Neuroleptika bewährt:

- Typika (syn. konventionelle oder klassische Neuroleptika), z. B. Haloperidol, Flupentixol, Chlorprothixen.
- Atypika (syn. Second Generation Antipsychotics, SGA), z. B. Olanzapin, Risperidon, Amisulprid, Quetiapin.

In Bezug auf die Indikationsstellung der Therapie sind Erweiterungen festzustellen. So zählen neben den schizophrenen und anderen psychotischen Erkrankungen auch bipolare Störungen und Erregungszustände zu den Einsatzgebieten. Der Off-Label-Use ist hier ebenfalls relevant: Die neueren Substanzen sind offiziell nur für relativ eng gefasste Indikationen zugelassen. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit müssen dabei für jedes Einsatzgebiet in Zulassungsstudien nachgewiesen werden. Dies war bei den älteren Wirkstoffen nicht in diesem Umfang der Fall. Deshalb erscheint das Spektrum an

Indikationen hier weitaus großzügiger formuliert. In praxi gilt aber, wie auch bei den Antidepressiva, dass die einzelnen Substanzen längst nicht für alle Indikationen zugelassen sind, für die ein Einsatz möglich und auch sinnvoll wäre (Fritze 2006).

Auf die atypischen Neuroleptika entfällt seit einigen Jahren das Gros der Antipsychotikaverordnungen (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011b). Dennoch wurde bislang keine generell bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika überzeugend in klinischen Studien nachgewiesen (Kahn et al. 2008). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass lediglich die Substanzen Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon einen signifikanten Vorteil gegenüber den älteren Typika, wie z. B. Haloperidol haben (Leucht et al. 2009).

Insbesondere niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon und Promethazin werden zunehmend in der Geriatrie bei Erregungszuständen eingesetzt. Vor einer Nutzung im Sinne von Tranquillanzien wird allerdings aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen nachdrücklich gewarnt (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011b).

Phasenprophylaktika, syn. Stimmungsstabilisierer

Diese auch als *mood stabilizer* bezeichneten Substanzen werden zur Behandlung und Prophylaxe manischer bzw. depressiver Episoden insbesondere bei bipolarer affektiver Störung eingesetzt. Es handelt sich um

- Lithium
- Antikonvulsiva, z. B. Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin
- atypische Neuroleptika, z. B. Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol.

Letztere sind ebenfalls für die Akuttherapie und Rezidivprophylaxe bei akuten Manien und schizoaffektiven Störungen zugelassen (Assion 2007, Calabrese et al. 2005).

Für Lithium ist ein suizidpräventiver Effekt im Vergleich zu Valproat belegt (Goodwin et al. 2003). Eine bessere Wirksamkeit der Phasenprophylaktika aus

der Gruppe der Antiepileptika gegenüber Lithium ist nicht ausreichend nachgewiesen (Macritchie et al. 2001).

Hypnotika, syn. Sedativa

Da prinzipiell jedes schlafherzeugende Arzneimittel als Hypnotikum bezeichnet werden kann (Woodward 1999), erfasst die Klassifikation (Laux 2010) Hypnotika im engeren Sinne:

- Benzodiazepine, z. B. Nitrazepam, Flunitrazepam
- Benzodiazepinrezeptoragonisten (Non-Benzodiazepin-Hypnotika, syn. *Z-drugs*), z. B. Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon
- niedrigpotente Neuroleptika, z. B. Pipamperon
- sedierende Antidepressiva in angepasster Dosierung, z. B. Amitriptylin
- Antihistaminika, z. B. Hydroxyzin, Doxylamin
- Melatonin

Anxiolytika, syn. Tranquillanzien

Tranquillanzien wirken beruhigend, angstlösend und entspannend. Eine exakte Abgrenzung von den Hypnotika ist nicht immer möglich. Im Wesentlichen werden folgende Substanzklassen unterschieden (Laux 2010):

- Benzodiazepine, z. B. Lorazepam, Diazepam, Clobazam
- niedrig dosierte bzw. niedrigpotente Neuroleptika; die Dosis liegt unter der neuroleptischen Schwelle; z. B. Risperidon, Quetiapin, Pipamperon
- Opipramol
- chemisch andersartige Tranquillanzien, z. B. Buspiron, Pregabalin.

Die Verordnungshäufigkeiten der ehemals führenden Benzodiazepine sind seit Jahren rückläufig, da Unruhe- und Angstzustände auch mit Neuroleptika oder Antidepressiva behandelbar sind und insbesondere Benzodiazepine ein hohes Abhängigkeitspotential aufweisen (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011b).

Antidementiva

Medikamente, deren Einsatz die Verbesserung kognitiver Funktionen insbesondere bei demenziellen Erkrankungen und chronischen hirnganischen Psychosyndromen im Rahmen zerebraler Abbauprozesse zum Ziel hat, werden als Antidementiva bezeichnet (Förstl 2003). Man unterscheidet

- Cholinesteraseinhibitoren, z. B. Donepezil, Galantamin, Rivastigmin
- NMDA-Rezeptorantagonist Memantine
- sog. klassische Nootropika, eine heterogene Gruppe u. a. aus Secale-Alkaloidderivaten (z. B. Dihydroergotoxin), dem Kalziumkanalblocker Nimodipin, dem Phytopharmakon Gingko biloba sowie der Substanz Piracetam.

Die Mechanismen der antidementiven Wirkung sind nicht in jedem Fall geklärt und die Wirksamkeit ist insgesamt sehr umstritten. Für die klassischen Nootropika besteht daher keine Indikation mehr in der Psychopharmakotherapie (Kessler et al. 2003, Benkert und Hippus 2013).

Cholinesterasehemmer und Memantine nehmen an Bedeutung zu. Dennoch scheint offensichtlich eine Unterversorgung zu bestehen: Für die schätzungsweise 650 000 Alzheimer-Patienten in Deutschland ergibt sich eine Versorgungsquote mit antidementiven Medikamenten von etwa 33 % (Fritze 2011).

Psychostimulanzien

Diese Gruppe von Arzneimitteln wird zur Therapie der Narkolepsie und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt. Als indirekte Sympathomimetika setzen Methylphenidat und Pemolin Katecholamine frei. Atomoxetin fungiert als selektiver Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor. Modafinil blockiert GABAerge Transmittersysteme und wirkt auf diese Weise aktivierend (Laux 2010).

Bedeutendstes Psychostimulans zur Therapie der ADHS bei Kindern ist nach wie vor Methylphenidat, es unterliegt der BtMVV (Jans und Warnke 2010). Der Einsatz bei Erwachsenen ist nur zulässig, wenn eine ADHS-Erkrankung schon

seit dem Kindesalter dokumentiert ist (Benkert und Hippus 2013). Als Mittel zur Leistungssteigerung bergen die Psychostimulanzien ein hohes Missbrauchspotential. Speziell Methylphenidat findet diesbezüglich weite Verbreitung (Maher 2008, Livio et al. 2009).

Entzugs- und Entwöhnungsmittel

Es stehen Substanzen zur Therapie der Alkohol-, Nikotin- und Opiatabhängigkeit zur Verfügung (Laux 2010).

Bei Alkoholabhängigkeit können

- im akuten Entzug die GABA- und glycinerg wirksame Substanz Clomethiazol,
- zur Langzeitprophylaxe das Anti-Craving-Mittel Acamprosat oder der Aldehyddehydrogenasehemmer Disulfiram eingesetzt werden.

Zur Reduktion sympathoadrener Überaktivität bei akuten Alkohol- oder Opiat-Entzugssyndromen wird der Alpha-2-Rezeptorantagonist Clonidin gegeben.

Bei Opiatabhängigkeit kann substituiert werden mit

- dem partiellen Opioidrezeptoragonisten und -antagonisten Buprenorphin
- dem Antagonisten Naltrexon
- dem synthetischen Morphinanalgetikum Methadon.

Zur Therapie der Nikotinabhängigkeit sind Vareniclin als partieller Nikotinrezeptoragonist und -antagonist sowie Bupropion, eigentlich ein Antidepressivum (SNDRi) und Inhibitor nikotinerger Acetylcholinrezeptoren, zugelassen.

Gründe für den Off-Label-Use

Die Grenzen zwischen den Psychopharmakagruppen können fließend sein. Außerdem ergeben sich durch dosisabhängige Verwendung unterschiedliche Indikationen für denselben Wirkstoff. Hinzu kommt die nichtpsychiatrische

Anwendung, z. B. zur Schmerztherapie, Antiemese oder Behandlung hyperkinetischer Syndrome.

Für den weit verbreiteten Off-Label-Use gilt Folgendes: In der Psychopharmakotherapie werden häufig komplexe psychopathologische Symptomkonstellationen behandelt; die Indikationsstellung erfolgt also auf syndromaler Ebene. Nicht immer scheint es dabei möglich zu sein, einer einzelnen, eng gefassten Indikation zu entsprechen. Abweichungen des zu therapierenden Syndroms von der eigentlichen Krankheitsdiagnose bedingen z. T. den Einsatz von Medikamenten, die zwar symptomorientiert Mittel der Wahl wären, dafür aber eigentlich keine Zulassung besitzen. Ein solches Vorgehen ist zwar nicht unumstritten, vielfach aber durchaus begründbar (Fritze 2006, Luft 1999).

2 Fragestellung

Den Erhebungen der Krankenkassen zufolge erhalten häufig ältere Patientinnen eine Psychopharmakotherapie (Coca und Nink 2011, Glaeske und Schick Tanz 2011). Die Verordnungsstruktur der einzelnen Substanzklassen hat sich in den letzten Jahren verändert. Der relative Anteil von Tranquillanzien ist rückläufig, während Antidepressiva vermehrt rezeptiert werden (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011a, 2011b). Dennoch entsteht bisweilen der Eindruck, dass die Indikation einer psychopharmakologischen Therapie nicht in jedem Falle hinreichend gesichert sein könnte, sondern vielmehr subjektive ärztliche Beweggründe zur Verschreibung eines psychotropen Medikaments führen; denn neben primär fachkompetenten Psychiatern und Nervenärzten werden Psychopharmaka seit langem auch von Internisten und Hausärzten verordnet (Relke 1972, von Ferber et al. 1990). Ob ein Medikament notwendig ist oder nicht, sollte jedoch klar definiert sein. Einerseits haben Substanzen der einzelnen Gruppen von Psychopharmaka nicht selten eine Vielzahl möglicher Nebenwirkungen und Interaktionsrisiken, andererseits finden sich sowohl bei der hausärztlichen Klientel als auch bei Patienten einer internistischen Klinik oftmals multiple Komorbiditäten, hohes Alter und Polypharmazie. Dies kann bei zusätzlicher Gabe von Psychopharmaka schwerwiegende Probleme nach sich ziehen (Adler 2003, Burkhardt und Wehling 2010, Cordes et al. 2012).

Obwohl selbstverständlich auch internistische Patienten unter primär psychiatrischen Erkrankungen leiden können, die eine medikamentöse Therapie notwendig machen (Hegerl et al. 2012), werden Psychopharmaka möglicherweise oftmals aus anderer Indikation (neuropathischer Schmerz, Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus) verordnet (Rainer und Krüger-Rainer 2011, Sommer et al. 2008).

Es finden sich bisher nur wenige empirische Daten, wie häufig Psychopharmaka bei stationären internistischen Patienten als

Entlassungsmedikation verordnet werden. Deshalb wurde die vorliegende Erhebung durchgeführt.

Diese Arbeit befasst sich mit folgenden Fragen:

- Welche Psychopharmaka werden Patienten des untersuchten Kollektivs verordnet, in welcher Häufigkeit und Dosis?
- Welche klinischen Charakteristika zeichnen Patienten aus, die Psychopharmaka einnehmen?
- Welchen Einfluss haben die verabreichten Medikamente auf Parameter, mit denen wichtige Nebenwirkungen erfasst werden können, z. B. Stoffwechselleist., Blutdruck, EKG-Veränderungen und Blutbild? Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Psychopharmakapatienten und Nicht-Psychopharmakapatienten?
- Unter welchen psychischen Erkrankungen leiden diese Patienten, sodass eine Therapie mit einem oder mehreren Psychopharmaka erforderlich ist?
- Wurde bei der Verordnung im stationären Bereich ein psychiatrischer Konsiliararzt hinzugezogen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Untersuchte Daten und Patientenkollektive

Es handelt sich bei der Untersuchung um eine retrospektive Querschnittsstudie an der Klinik für Innere Medizin III (KIM III) des Universitätsklinikums Jena. Die KIM III umfasst insgesamt 85 stationäre Betten in den Funktionsbereichen Nephrologie (27 Betten), Rheumatologie und Osteologie (31 Betten) sowie Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (27 Betten). In der Regel erfolgt die Aufnahme auf Station nach Zuweisung von niedergelassenen Ärzten bzw. durch die jeweilige Fachambulanz im Hause. Etwa 5 - 10 % der Patienten werden über die Zentrale Notaufnahme eingewiesen, was insbesondere allgemeininternistische Aufnahmeindikationen (Infektionen, unklares Fieber, Pneumonien, Thrombosen, Embolien, KHK, Herzinsuffizienz, Synkopen, Schlaganfälle, unklare abdominale Beschwerden etc.) betrifft. In den letzten Jahren wurden in der KIM III pro Jahr mehr als 3000 Patienten stationär betreut. Für die vorliegende Analyse wurden exemplarisch für das Jahr 2010 retrospektiv alle Arztbriefe systematisch auf Psychopharmaka in der Entlassungsmedikation geprüft.

Jeder Patient wurde, auch bei mehreren stationären Aufenthalten, mit den jeweils letzten Daten registriert. Bei Aufenthalt auf verschiedenen Stationen der Klinik wurde ebenfalls die letzte stationäre Behandlung berücksichtigt. Es erfolgte also lediglich die einmalige Erfassung desselben Patienten. Somit wurde die Unabhängigkeit der Stichproben gewahrt.

Mit Psychopharmaka behandelte Patienten wurden der Psychopharmakagruppe zugeordnet, alle übrigen der Kontrollgruppe. Von den Patienten beider Gruppen wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter sowie die Zuordnung zu einer Altersklasse
- Geschlecht

- systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg
- Blutbild: Hämoglobin und Leukozyten in mmol/l bzw. Gpt/l
- HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Diabetes mellitus in %
- dokumentierte Erkrankung an Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2 bzw. sonstiger Diabetes mellitus)
- Ernährungszustand (BMI < 18 kachektisch, $18 \leq \text{BMI} \leq 30$ normosom, BMI > 30 adipös).

Außerdem wurde am jeweils aktuellsten 12-Kanal-Elektrokardiogramm der *simplified ECG score* (Tan et al. 2009) in modifizierter Form erhoben. So wurde das Item der Links- bzw. Rechtsherzhypertrophie aus Praktikabilitätsgründen mittels des gängigen Sokolow-Lyon-Index (Herold 2010) bewertet und nicht, wie von den Autoren der genannten Arbeit, durch Erhebung der Romhilt-Estes-Kriterien. Weitere Bestandteile des Score waren Blockbilder, überdrehte Lagetypen, Hypertrophiezeichen, Q-Zacken, ST-Streckensenkungen, Vorhofflimmern und verlängertes QTc-Intervall. Die QT-Zeit wurde manuell ausgemessen und daraus mit Hilfe der Bazett-Formel (Bazett 1920) die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) berechnet.

Im Übrigen wurde im Entlassungsbrief nach psychiatrischen Diagnosen gesucht und die jeweils führende einer der diagnostischen Hauptgruppen im Kapitel V der ICD-10 zugeordnet. Im Falle einer konsiliarpsychiatrischen Mitbetreuung wurde diese ebenfalls dokumentiert.

Fehlende Werte für einzelne Parameter wurden als solche kenntlich gemacht und konnten dementsprechend keinen Eingang in die Berechnungen finden.

3.2 Auswertung und Darstellung der Befunde

Zunächst erfolgte die Auswertung der verordneten Psychopharmaka. Jede Substanz wurde der entsprechenden, insbesondere chemischen, Wirkstoffgruppe zugeordnet. Außerdem erfolgte die Einordnung in eine von

sieben – aus therapeutischer Sicht – gebräuchliche psychopharmakologische Obergruppen. Die Häufigkeiten wurden berechnet. Die Dosierung wurde ebenfalls erfasst, anhand des ATC-Index die entsprechenden definierten Tagesdosen (DDD) ermittelt und die verordneten Dosen dazu ins Verhältnis gesetzt.

Des Weiteren wurden die beiden Gruppen einer vergleichenden Betrachtung in Bezug auf Alters- und Geschlechtszusammensetzung, Ernährungszustand und Diabetes-mellitus-Status zugeführt. Darüber hinaus wurden die Werte von Hämoglobin und Leukozyten im kleinen Blutbild, der HbA_{1c}-Wert sowie der systolische und diastolische Blutdruck erhoben und verglichen.

Elektrokardiographische Parameter wurden ausschließlich in der Psychopharmakagruppe erhoben. Der Vergleich der QTc-Werte erfolgte mit Normwerten (Beckh 2007). In jener Studie der LMU München galten Vorhofflimmern, Links- bzw. Rechtsschenkelblock, Tachykardien über 100/min sowie Schrittmacher als Ausschlusskriterien. Analog dazu wurden EKGs von Patienten aus der Psychopharmakagruppe bei Vorliegen dieser elektrokardiographischen Phänomene aus den QTc-Analysen ausgeschlossen.

Die gleichen Untersuchungen wurden für die einzelnen Wirkstoffgruppen der Psychopharmaka durchgeführt, wobei die Prüfung auf signifikante Unterschiede lediglich bei ausreichender Fallzahl entsprechender Verordnungen, d.h. bei den häufig rezeptierten Substanzgruppen, sinnvoll erschien.

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 20 für Windows. Neben Methoden der deskriptiven Statistik wurden als statistische Verfahren der T-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Metrische Messgrößen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Im Falle der Normalverteilung erfolgte eine statistische Analyse mit dem T-Test für unabhängige Stichproben, andernfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test. Ordinal skalierte Variablen wurden hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde jeweils als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Verordnete Psychopharmaka

Insgesamt wurden im analysierten Zeitraum in der Klinik 3009 Patientenfälle stationär behandelt. Aufgrund von Mehrfachaufenthalten entspricht dies 2160 Patienten (54,5 % weiblich, 45,5 % männlich). Von diesen wurde mit 371 Patienten ein Anteil von 17,2 % psychopharmakologisch behandelt. Die meisten von ihnen (78,2 %) wurden lediglich mit einer psychotropen Substanz therapiert, die übrigen mit mehreren (**Abbildung 1**). Somit ergaben sich 467 Datensätze.

Die Therapie erfolgte am häufigsten mit Substanzen aus der Obergruppe der Antidepressiva (54,2 %), gefolgt von den Neuroleptika mit 25,9 % sowie Hypnotika und Sedativa (8,4 %). Anxiolytika und Antidementiva wurden mit 5,8 bzw. 4,3 % seltener verordnet, während Phasenprophylaktika und Entwöhnungsmittel nur eine untergeordnete Rolle zu spielen schienen (**Abbildung 2**).

Die am häufigsten verordnete Einzelsubstanz war Mirtazapin mit 14,3 %. Es folgten Amitriptylin (8,6 %) und Risperidon (8,4 %). **Tabelle 2** zeigt die Auflistung nach verordneten Einzelsubstanzen. In **Tabelle 3** sind die Anteile der einzelnen Wirkstoffgruppen an den psychopharmakologischen Obergruppen dargestellt.

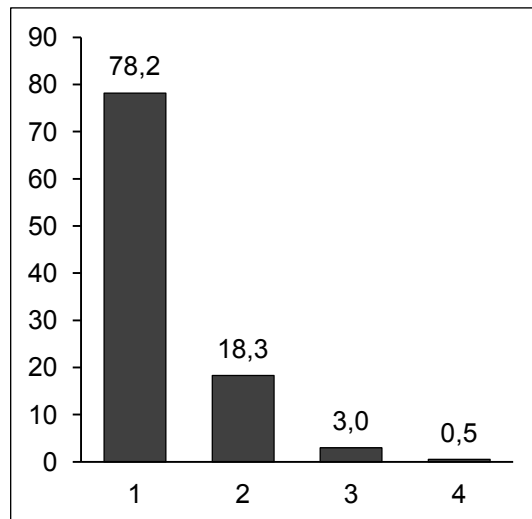


Abbildung 1: Anzahl der gleichzeitig verordneten Psychopharmaka (Angaben in Prozent).

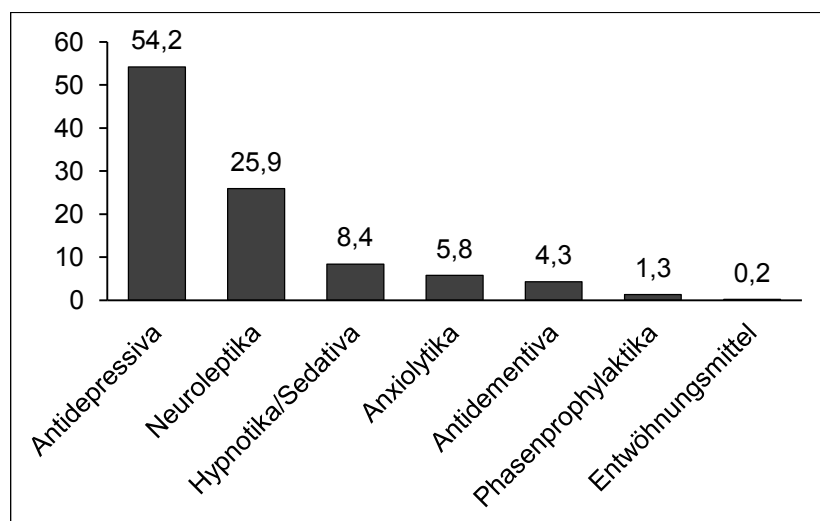


Abbildung 2: Anteile der sieben definierten psychopharmakologischen Obergruppen (Angaben in Prozent).

Tabelle 2: Einzelsubstanzen.

Substanz	n	Prozent	Substanz	n	Prozent
Mirtazapin	67	14,3	Moclobemid	4	0,9
Amitriptylin	40	8,6	Piracetam	4	0,9
Risperidon	39	8,4	Valproat	4	0,9
Citalopram	30	6,4	Diazepam	3	0,6
Zopiclon	28	6,0	Donepezil	3	0,6
Quetiapin	20	4,3	Nitrazepam	3	0,6
Escitalopram	19	4,1	Sulpirid	3	0,6
Duloxetin	17	3,6	Aripiprazol	2	0,4
Melperon	16	3,4	Chlorprothixen	2	0,4
Opipramol	15	3,2	Clozapin	2	0,4
Venlafaxin	15	3,2	Galantamin	2	0,4
Sertralin	12	2,6	Hydroxyzin	2	0,4
Trimipramin	12	2,6	Levomepromazin	2	0,4
Pipamperon	10	2,1	Lithiumcarbonat	2	0,4
Doxepin	9	1,9	Maprotilin	2	0,4
Promethazin	9	1,9	Acamprosac	1	0,2
Olanzapin	8	1,7	Alprazolam	1	0,2
Fluoxetin	7	1,5	Amisulprid	1	0,2
Paroxetin	7	1,5	Bupropion	1	0,2
Rivastigmin	6	1,3	Buspiron	1	0,2
Agomelatin	5	1,1	Clomipramin	1	0,2
Haloperidol	5	1,1	Clonazepam	1	0,2
Memantine	5	1,1	Flunitrazepam	1	0,2
Reboxetin	5	1,1	Flupentixol	1	0,2
Zolpidem	5	1,1	Medazepam	1	0,2
Lorazepam	4	0,9	Oxazepam	1	0,2
			Thioridazin	1	0,2
<i>Gesamt</i>			<i>467</i>	<i>100,0</i>	

Tabelle 3: *Anteile der Wirkstoffgruppen; Am häufigsten waren SSRI, NaSSA, TZA, SSNRI, atypische und niedrigpotente Neuroleptika sowie BZD-Rezeptoragonisten.*

Obergruppe	Wirkstoffgruppe	n	Prozent
Antidepressiva	SSRI	75	29,6
	NaSSA	67	26,5
	TZA	62	24,5
	SSNRI	32	12,6
	Melatoninrezeptoragonist	5	2,0
	SNRI	5	2,0
	MAO-A-Hemmer	4	1,6
	tetrazyklische AD	2	0,8
	SNDRI	1	0,4
	<i>Gesamt</i>	253	100,0
Neuroleptika	atypische Neuroleptika	72	59,5
	niedrigpotente Neuroleptika	43	35,5
	hochpotente konventionelle Neuroleptika	6	5,0
	<i>Gesamt</i>	121	100,0
Hypnotika/Sedativa	BZD-Rezeptoragonisten	33	84,6
	Benzodiazepine	4	10,3
	Antihistaminika	2	5,1
	<i>Gesamt</i>	39	100,0
Anxiolytika	sonstige Anxiolytika	16	59,3
	Benzodiazepine	11	40,7
	<i>Gesamt</i>	27	100,0
Antidementiva	ACh-Esterasehemmer	11	55,0
	NMDA-Antagonist	5	25,0
	Nootropika	4	20,0
	<i>Gesamt</i>	20	100,0
Phasenprophylaktika	Phasenprophylaktika	6	100,0
Entwöhnungsmittel	indirekter NMDA-Antagonist	1	100,0

4.1.1 Antidepressiva

Wichtigste Wirkstoffgruppe unter den Antidepressiva waren die SSRI, welche einen Anteil von 29,6 % einnahmen (**Tabelle 3**). Mirtazapin, einziger relevanter Vertreter der NaSSA, folgte mit 26,5 %. Rang drei belegten die TZA, welche 24,5 % der Antidepressiva ausmachten. Mit 12,6 % der Antidepressiva-Verordnungen rangierten die SSNRI weiter hinten, alle anderen Antidepressiva hatten lediglich marginale Bedeutung.

SSRI

Citalopram und Escitalopram machten zusammen knapp zwei Drittel der SSRI-Verordnungen aus. Weitere 16 % entfielen auf Sertralin, auf Paroxetin und Fluoxetin jeweils 9,3 %.

TZA

Amitriptylin war mit einem Anteil von 64,5 % das am häufigsten gebrauchte Trizyklikum. Trimipramin und Doxepin wurden bedeutend seltener verordnet (19,4 bzw. 14,5 %).

SSNRI

Mit 53,1 vs. 46,9 % bestand zwischen den beiden Substanzen dieser Wirkstoffgruppe, Duloxetin und Venlafaxin, ein nahezu ausgeglichenes Verordnungsverhältnis.

4.1.2 Neuroleptika

Die atypischen Neuroleptika umfassten ca. 60 % dieser Obergruppe, die niedrigpotenten Neuroleptika 35,5 % (**Tabelle 3**). Die Therapie mit hochpotenten konventionellen Substanzen war mit 5,4 % von geringer Bedeutung.

Atypische Neuroleptika

Führend war Risperidon mit einem Anteil von 54,2 %, gefolgt von Quetiapin, welches 27,8 % des Gebrauchs an atypischen Neuroleptika ausmachte.

Olanzapin belegte in dieser Wirkstoffgruppe mit 11,1 % Rang drei, während die restlichen Substanzen weitaus seltener zum Einsatz kamen.

Niedrigpotente Neuroleptika

Einen Großteil des Verordnungsvolumens teilten sich hierbei die Substanzen Melperon (37,2 %), Pipamperon (23,2 %) und Promethazin (20,9 %).

4.1.3 Hypnotika/Sedativa

Bedeutendste Wirkstoffgruppe waren die Benzodiazepinrezeptoragonisten. Sie umfassten 84,6 % der Schlafmittelverordnungen und verwiesen die Benzodiazepine mit 8,3 % auf Rang zwei. Zu 5,1 % wurden Antihistaminika eingesetzt (**Tabelle 3**).

Benzodiazepinrezeptoragonisten

Diese auch als Z-drugs bezeichnete Wirkstoffgruppe wurde durch die beiden Substanzen Zopiclon und Zolpidem vertreten. Vor allem Zopiclon spielte mit 84,8 vs. 15,2 % die wichtigere Rolle.

Benzodiazepine

Als Benzodiazepin-Hypnotikum wurde ganz überwiegend Nitrazepam eingesetzt, in geringerem Umfang auch Flunitrazepam.

Antihistaminika

Hydroxyzin wurde gelegentlich zur Sedation angewendet, war aber insgesamt eher unbedeutend.

4.1.4 Anxiolytika

Das am häufigsten eingesetzte anxiolytisch wirkende Medikament war Opipramol mit 55,7 %. Dennoch spielten hier die Benzodiazepine keine geringe Rolle: Insbesondere Lorazepam und Diazepam machten zusammen 25,9 % aus. Hinzu kam eine Reihe weiterer verwandter Wirkstoffe wie Alprazolam,

Medazepam und Oxazepam, welche aber weniger relevant waren. Der Gesamtanteil von Benzodiazepinpräparaten an den Anxiolytika betrug 40,7 %. Buspiron spielte so gut wie keine Rolle.

4.1.5 Antidementiva

Als bedeutendste Antidementiva waren die Acetylcholinesterasehemmer zu betrachten (**Tabelle 3**). Auf sie entfielen 55 % der Verordnungen dieser Gruppe. Rivastigmin wurde am häufigsten eingesetzt (54,5%). Darauf folgten Donepezil und Galantamin mit 27,3 bzw. 18,2 %.

Zu einem Viertel wurde Memantine, der einzige NMDA-Antagonist unter den Antidementiva, verabreicht. Das Nootropikum Piracetam belegte mit 20,0 % den dritten Rang.

4.1.6 Phasenprophylaktika

Aus dieser Gruppe wurden Valproat und Lithium in einem Verhältnis von zwei Dritteln zu einem Drittel eingesetzt.

4.1.7 Entwöhnungsmittel

Entwöhnungsmittel spielten kaum eine Rolle. Lediglich eine einzige Patientin wurde mit dem indirekten NMDA-Rezeptorantagonisten Acamprosat behandelt.

4.2 Dosierungen

Bei der Dosis der verabreichten Präparate waren beträchtliche Unterschiede zu verzeichnen. Die häufigsten Substanzen sollen diesbezüglich hier genauer vorgestellt werden. In den **Tabellen 4A bis 4F** sind von allen verordneten Einzelsubstanzen die zugehörigen Dosierungen und Häufigkeiten dargestellt.

4.2.1 Antidepressiva

Mirtazapin

Die Mehrheit der Patienten (47,8 %) erhielt 15 mg Mirtazapin täglich. Dies entspricht der Hälfte der von der WHO definierten Tagesdosis (DDD) von 30 mg. Mit dieser Dosis wurden 35,8 % der Patienten therapiert. Vereinzelt wurden auch nur sehr geringe (7,5 mg) oder höhere Dosen (bis zu 90 mg) täglich verabreicht.

Amitriptylin

Dieser Wirkstoff wurde am häufigsten (60,0 %) in einer Dosierung von 25 mg täglich verabreicht, die einem Drittel der DDD entspricht. Ein Viertel erhielt 50 mg täglich und die volle Dosis bekamen lediglich 7,5 % der Patienten.

Citalopram

Zumeist wurde Citalopram mit 20 mg Tagesdosis verordnet, nämlich in 36,7 % der Fälle. Dies entspricht auch der DDD. Mit der Hälfte der DDD wurden 30,0 % der Patienten behandelt, weitere 20,0 % bekamen 40 mg und 10,0 % 30 mg Citalopram täglich. Sehr vereinzelt wurde mit 80 mg die vierfache DDD verabreicht.

Escitalopram

Mit 52,6 % wurde hier die DDD von 10 mg täglich am häufigsten eingenommen, die doppelte DDD in 26,3 % der Fälle. Andere Tagesdosen waren nur marginal anzutreffen.

Duloxetin

Dieser Wirkstoff wurde in den meisten Fällen (52,9 %) in Höhe der einfachen DDD von 60 mg pro Tag verordnet, zu je gleichen Anteilen von 17,6 % aber auch als halbe bzw. doppelte DDD.

Venlafaxin

Venlafaxin wurde zu je 46,7 % als Tagesdosis von 75 bzw. 150 mg angesetzt, was einem DDD-Anteil von 75 bzw. 150 % entspricht. Die Verabreichung der dreifachen DDD wurde ebenfalls vereinzelt beobachtet.

Tabelle 4A(1): Tagesdosis der einzelnen Antidepressiva.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Agomelatin (25)	25	3	60,0
	50	2	40,0
Amitriptylin (75)	10	2	5,0
	25	24	60,0
	50	10	25,0
	75	3	7,5
	100	1	2,5
	300	1	100,0
Citalopram (20)	10	9	30,0
	20	11	36,7
	30	3	10,0
	40	6	20,0
	80	1	3,3
	150	1	100,0
Doxepin (100)	25	4	44,4
	50	3	33,3
	100	2	22,2
Duloxetin (60)	30	3	17,6
	60	9	52,9
	90	2	11,8
	120	3	17,6

Tabelle 4A(2): Tagesdosis der einzelnen Antidepressiva (Fortsetzung).

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Escitalopram (10)	5	3	15,8
	10	10	52,6
	15	1	5,3
	20	5	26,3
Fluoxetin (20)	20	5	71,4
	40	2	28,6
Maprotilin (100)	50	2	100,0
Mirtazapin (30)	7,5	2	3,0
	15	32	47,8
	22,5	2	3,0
	30	24	35,8
	45	5	7,5
	60	1	1,6
	90,0	1	1,5
Moclobemid (300)	150	3	75,0
	300	1	25,0
Paroxetin (20)	10	3	42,9
	20	4	57,1
Reboxetin (8)	4	3	60,0
	8	2	40,0
Sertralin (50)	25	1	8,3
	50	6	50,0
	100	5	41,7
Trimipramin (150)	20	1	8,3
	25	3	25,0
	50	3	25,0
	75	1	8,3
	100	2	16,7
	125	1	8,3
	200	1	8,3
Venlafaxin (100)	75	7	46,7
	150	7	46,7
	300	1	6,7

4.2.2 Neuroleptika

Risperidon

Risperidon wurde in sehr heterogenen Dosen verabreicht, die überwiegend unter der einfachen DDD von 5 mg täglich lagen. Die meisten Patienten (74,3 %) bekamen Tagesdosen zwischen 0,5 und 2 mg Risperidon täglich.

Quetiapin

Auch hier zeigten sich die verordneten Dosen als sehr uneinheitlich und bis auf Einzelfälle allesamt (95,0 %) unterhalb der DDD liegend. In 35,0 % der Fälle lag die Tagesdosis nur bei 25 mg. Weitere 40,0 % erhielten zwischen 50 und 100 mg Quetiapin täglich.

Melperon

Bei diesem Wirkstoff wurde die definierte Tagesdosis von 300 mg in keinem der Fälle ausgeschöpft. Mit 25 mg täglich wurden 43,8 % der Patienten behandelt, weitere 18,8 % mit 50 mg. Die höchste Dosis von täglich 100 mg Melperon wurde von 12,5 % der damit behandelten Patienten erreicht.

Pipamperon

Zu 80 % wurden hier 20 mg (20,0 %) oder 40 mg (60,0%) täglich verordnet. Obwohl die DDD von Pipamperon 200 mg beträgt, bekamen alle untersuchten Patienten weniger von dieser Substanz, maximal und im Einzelfall jedoch 160 mg pro Tag.

Promethazin

Bei Promethazin variierte die Tagesdosis zwischen 10 und 50 mg, wobei in zwei Dritteln der Fälle 10 oder 25 mg verabreicht wurden. Die DDD von 75 mg bekam kein Patient.

Tabelle 4B(1): Tagesdosis der einzelnen Neuroleptika.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Amisulprid (400)	400	1	100,0
Aripiprazol (15)	15	1	50,0
	30	1	50,0
Chlorprothixen (300)	30	1	50,0
	65	1	50,0
Clozapin (300)	100	1	50,0
	400	1	50,0
Flupentixol (6)	1	1	100,0
Haloperidol (8; 3,3 Depot)	1,8	1	20,0
	4	1	20,0
	5	1	20,0
	10	1	20,0
	20	1	20,0
Levomepromazin (300)	100	2	100,0
Melperon (300)	12,5	1	6,3
	15	1	6,3
	25	7	43,8
	40	1	6,3
	50	3	18,8
	75	1	6,3
	100	2	12,5
Olanzapin (10)	5	4	50,0
	10	2	25,0
	15	1	12,5
	20	1	12,5
Pipamperon (200)	10	1	10,0
	20	2	20,0
	40	6	60,0
	160	1	10,0
Promethazin (75)	10	3	33,3
	25	3	33,3
	40	1	11,1
	50	2	22,2

Tabelle 4B(2): Tagesdosis der einzelnen Neuroleptika (Fortsetzung).

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Quetiapin (400)	25	7	35,0
	50	3	15,0
	75	2	10,0
	100	3	15,0
	150	1	5,0
	175	1	5,0
	200	1	5,0
	300	1	5,0
	800	1	5,0
Risperidon (5; 2,7 Depot)	0,25	1	2,6
	0,5	8	20,5
	1	10	25,6
	1,5	4	10,3
	2	7	17,9
	2,5	2	5,1
	3	4	10,3
	3,6	2	5,1
	6	1	2,6
Sulpirid (800)	50	1	33,3
	200	2	66,7
Thioridazin (300)	25	1	100,0

4.2.3 Hypnotika/Sedativa

Benzodiazepinrezeptoragonisten

Die Z-Substanzen Zopiclon und Zolpidem wurden überwiegend in der vollen DDD von 7,5 bzw. 10 mg gegeben. Dies war für Zopiclon bei 92,5 % der Patienten der Fall, für Zolpidem bei 60,0 %.

Benzodiazepine

Beide im untersuchten Kollektiv vorkommenden Substanzen, Nitrazepam und Flunitrazepam wurden jeweils in voller Höhe der DDD von 5 mg bzw. 1 mg gegeben.

Tabelle 4C: Tagesdosis der einzelnen Hypnotika/Sedativa.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Flunitrazepam (1)	1	1	100,0
	25	1	50,0
	50	1	50,0
Nitrazepam (5)	5	3	100,0
	2,5	1	20,0
Zolpidem (10)	5	1	20,0
	10	3	60,0
	3,75	2	7,1
Zopiclon (7,5)	7,5	26	92,9

4.2.4 Anxiolytika

Opipramol

Am häufigsten wurden Tagesdosen von 50 mg (53,3 %) und 100 mg (26,7 %) verabreicht. Dies entspricht einem bzw. zwei Dritteln der DDD von 150 mg. Mehr oder weniger wurde nur vereinzelt verordnet, die höchste Dosis lag bei 200 mg täglich.

Benzodiazepine

Die eingesetzten Benzodiazepine wurden in keinem der Fälle in höherer Tagesdosis verabreicht, als 70 % der DDD entsprechen würde. Dies galt insbesondere für die relevanten Wirkstoffe Diazepam und Lorazepam.

Tabelle 4D: Tagesdosis der einzelnen Anxiolytika.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Alprazolam (1)	0,5	1	100,0
Buspiron (30)	5	1	100,0
Clonazepam (8)	0,5	1	100,0
Diazepam (10)	2,5	1	33,6
	5	2	66,7
Lorazepam (2,5)	0,5	1	25,0
	1	2	50,0
	1,75	1	25,0
Medazepam (20)	5	1	100,0
Opi Pramol (150)	25	1	6,7
	50	8	53,3
	100	4	26,7
	150	1	6,7
	200	1	6,7
Oxazepam (50)	10	1	100,0

4.2.5 Antidementiva

Rivastigmin

Dieser Wirkstoff, für welchen die DDD mit 9 mg per os bzw. 9,5 mg zur transdermalen Applikation angegeben wird, wurde in der Hälfte der Fälle in ebendieser Dosis appliziert, in allen anderen Fällen in geringerer Menge.

Galantamin

Hier wurden zu jeweils gleichen Teilen Dosierungen von einer halben bzw. dreiviertel DDD, welche 16 mg beträgt, festgestellt.

Donepezil

Alle mit dieser Substanz behandelten Patienten bekamen 10 mg täglich, was 133 % der definierten Tagesdosis entspricht.

Memantine

Die DDD für Memantine beträgt 20 mg, 60 % wurden mit dieser Dosis behandelt, die restlichen Patienten mit der halben Dosis.

Tabelle 4E: Tagesdosis der einzelnen Antidementiva.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Donepezil (7,5)	10	3	100,0
Galantamin (16)	8	1	50,0
	12	1	50,0
Memantine (20)	10	2	40,0
	20	3	60,0
Piracetam (2400)	1200	4	100,0
Rivastigmin (9; 9,5 transdermal)	3	1	16,7
	4,6	1	16,7
	6	1	16,7
	9,5	3	50,0

4.2.6 Phasenprophylaktika

Lithium

Beiden Lithiumpatienten der Untersuchungsgruppe wurden 1125 mg täglich verabreicht, entsprechend 125 % der DDD.

Valproat

Hier variierte die Tagesdosis zwischen 200 und 1100 mg, lag jedoch immer niedriger als die DDD von 1500 mg.

Tabelle 4F: Tagesdosis der einzelnen Phasenprophylaktika.

Substanz (DDD [mg])	Tagesdosis [mg]	n	Prozent
Lithiumcarbonat (900)	1125	2	100,0
	200	1	25,0
Valproat (1500)	900	2	50,0
	1100	1	25,0

4.2.7 Entwöhnungsmittel

Die Patientin mit Acamprosattherapie nahm das Medikament in Höhe der DDD von 2 g täglich ein.

4.3 Untersuchte Patientenkollektive

4.3.1 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 1789 Patienten zusammen, die keine Psychopharmaka bekamen. Es handelte sich dabei um 942 Frauen (52,7 %) und 847 Männer (47,3 %). Das mediane Alter betrug (Median (Interquartilabstand)) 61,0 (24,0) Jahre. Die meisten von ihnen befanden sich in der 6. bzw. 7. Lebensdekade. Angehörige der Kontrollgruppe waren zu 2,8 % kachektisch, zu 64,8 % normosom und zu 32,4 % adipös. Der Anteil der Nicht-Diabetiker war mit 56,8 % festzustellen. Ein Typ-2-Diabetes fand sich bei 31,5 % der Patienten, während die Prävalenzen von Diabetes mellitus Typ 1 9,3 % und von sonstigen Formen 2,3 % betrugen.

Der Blutdruck lag bei medianen Werten von 130,0 (21,0) mmHg systolisch und 77,0 (15,0) mmHg diastolisch.

Der mediane HbA_{1c}-Wert bei Diabetikern belief sich auf 7,6 (2,25) %. Der Hämoglobinwert betrug im Median 7,8 (1,60) mmol/l und der mediane Leukozytenwert lag bei 7,5 (3,40) Gpt/l.

4.3.2 Psychopharmakagruppe

Die Psychopharmakagruppe beinhaltete 371 Patienten mit einem medianen Alter von 69,0 (23,0) Jahren. Der Altersgipfel lag deutlich in der 8. Lebensdekade. Sie bestand zu 63,6 % aus Frauen (236 Patientinnen) und zu 36,4 % aus Männern (135 Patienten). Bezüglich des Ernährungszustandes wurden 9,1 % als kachektisch, 47,6 % als normosom und 43,3 % als adipös eingestuft. Zu 49,9 % waren diese Patienten nicht an Diabetes mellitus erkrankt. Die Diabetiker waren zumeist Typ-2-Diabetiker (44,7 %). Diabetes mellitus Typ 1 spielte hier mit 4,6 % der Patienten eine geringere Rolle. Lediglich 0,8 % litten an anderen Entitäten des Diabetes mellitus, insbesondere der pankreopriven Form.

Es ergaben sich mediane Werte von 130,0 (21,0) mmHg für den systolischen und 78,0 (16,0) mmHg für den diastolischen Blutdruck. Für Diabetiker betrug der mediane HbA_{1c}-Wert 7,6 (2,35) % und bezüglich der Blutbildparameter lagen die Mediane bei 7,7 (1,60) mmol/l für Hämoglobin sowie 7,3 (3,00) Gpt/l für die Leukozyten.

4.3.3 Vergleich beider Gruppen

Die Patienten der Psychopharmakagruppe waren auf dem 95%-Niveau signifikant älter als jene der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Des Weiteren erhielten signifikant mehr Frauen Psychopharmaka als der Frauenanteil in der Kontrollgruppe betrug ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus war in der Psychopharmakagruppe ebenfalls signifikant häufiger nachweisbar ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Ebenso zeigte sich mit $p < 0,001$ (Chi-Quadrat-Test) für den Ernährungszustand, dass die

Psychopharmakapatienten signifikant häufiger sowohl adipös als auch kachektisch waren.

Für die weiteren untersuchten Parameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, HbA_{1c}-Wert bei Diabetikern, Hämoglobin, Leukozyten) konnten statistisch keine Unterschiede zwischen den Kollektiven gefunden werden.

Die **Abbildungen 3 bis 10** stellen die jeweiligen Parameter im Vergleich beider Gruppen dar.

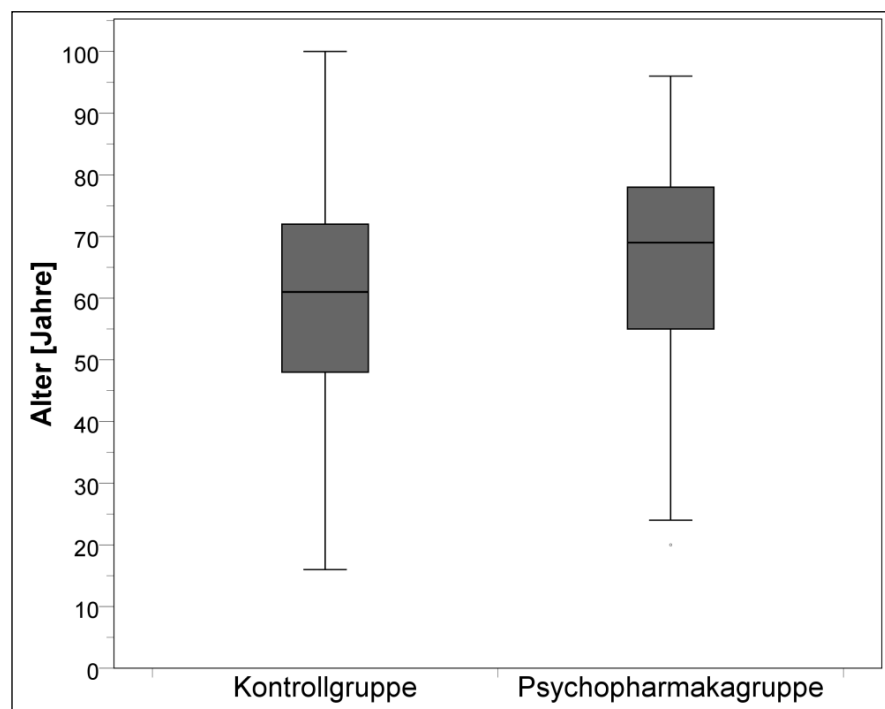


Abbildung 3: Altersverteilung.

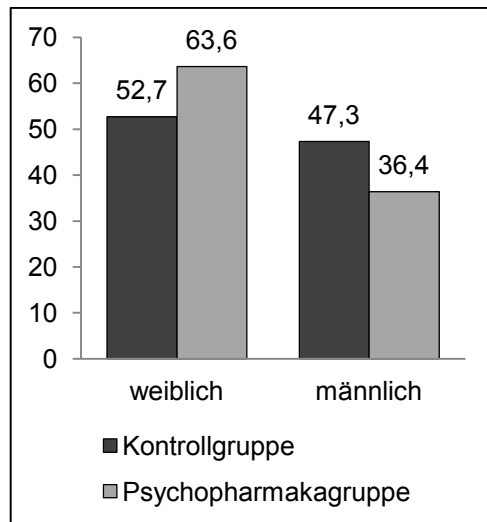


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung (Häufigkeitsangaben in Prozent).

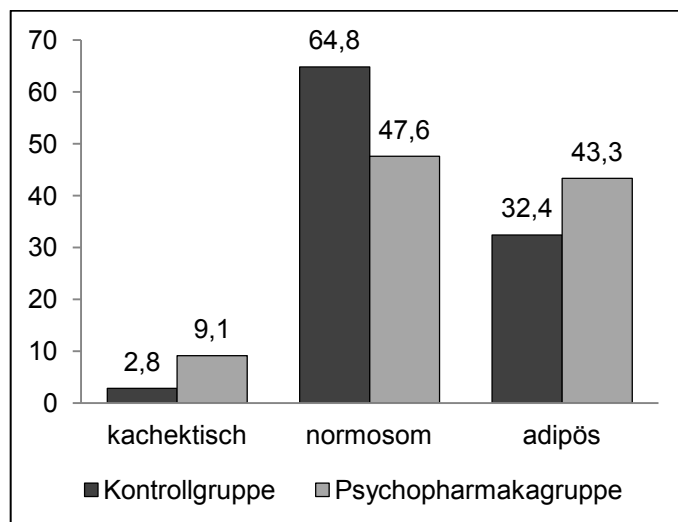


Abbildung 5: Ernährungszustand (Häufigkeitsangaben in Prozent).

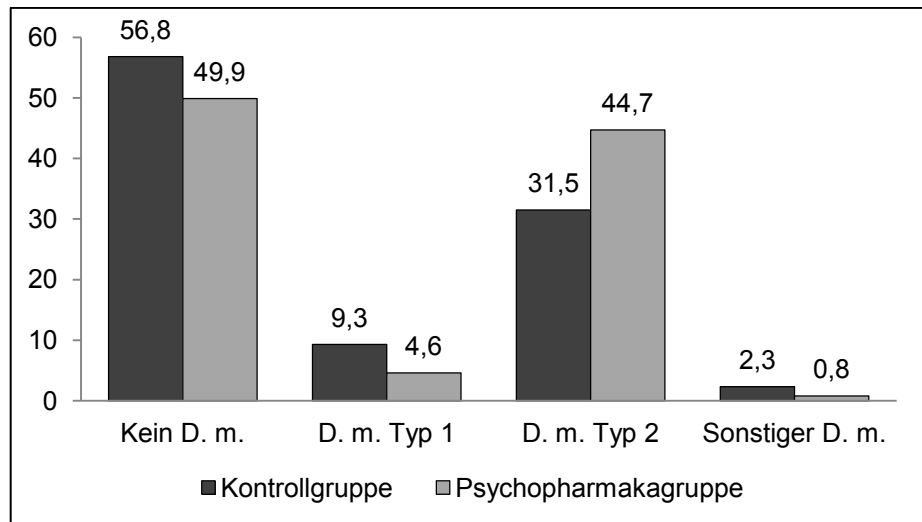


Abbildung 6: *Diabetes mellitus (D. m.; Häufigkeitsangaben in Prozent).*

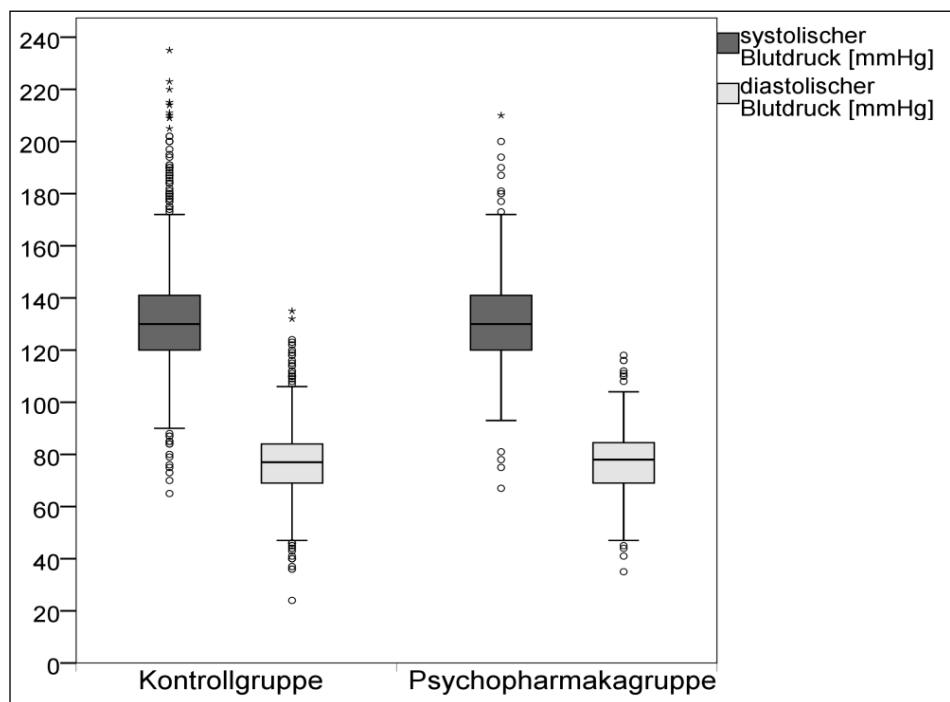


Abbildung 7: *Systolische und diastolische Blutdruckwerte.*

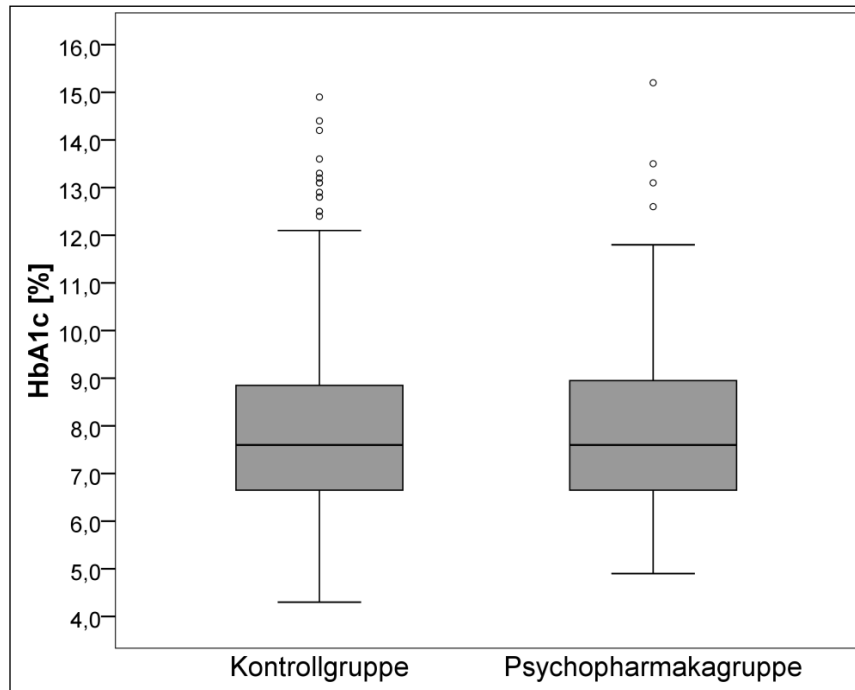


Abbildung 8: *HbA_{1c}-Werte bei an Diabetes mellitus Erkrankten.*

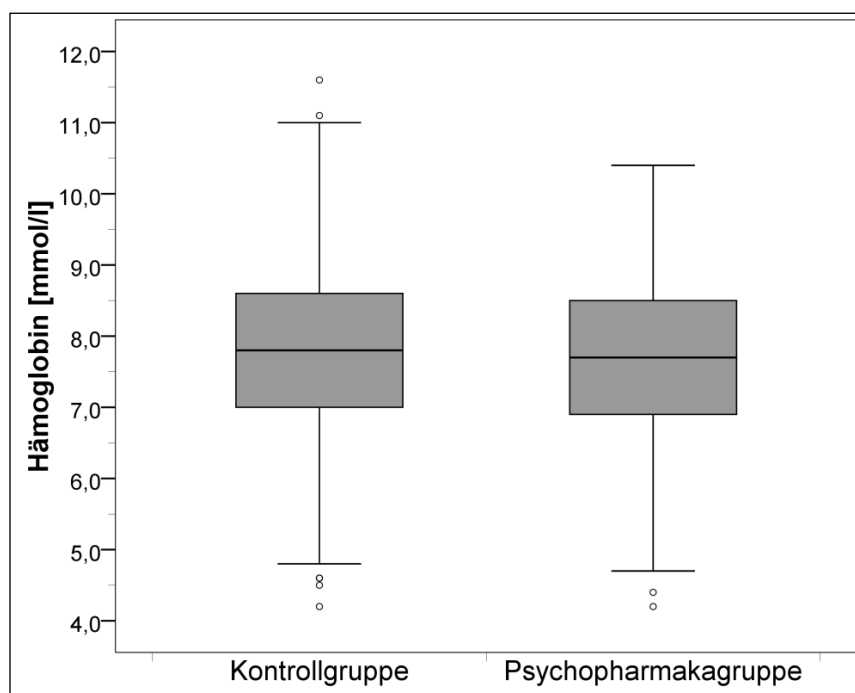


Abbildung 9: *Hämoglobinwerte.*

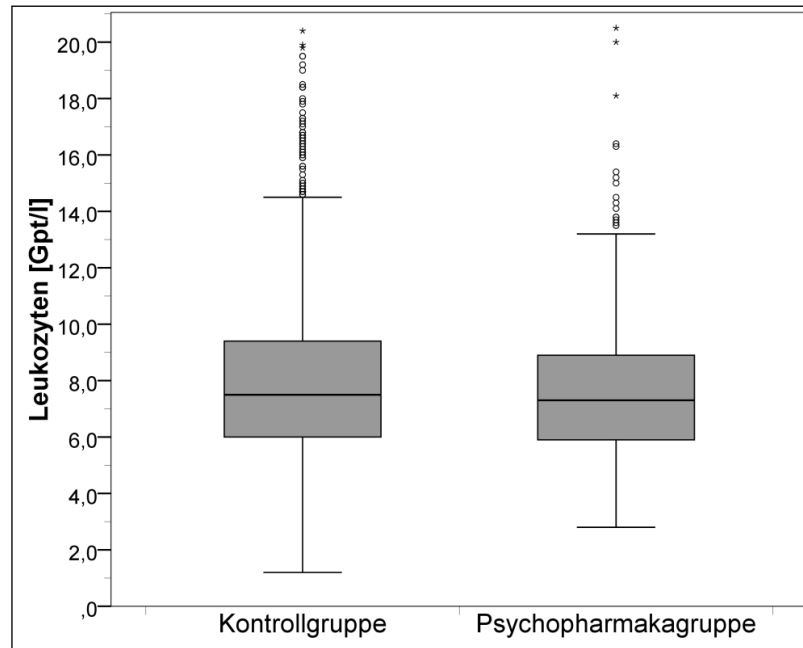


Abbildung 10: Leukozytenwerte.

4.3.4 Weitere Ergebnisse der Psychopharmakagruppe

4.3.4.1 Vereinfachter EKG-Score

Im *simplified ECG score* wurden folgende Ergebnisse festgestellt (**Abbildung 11**): Fast die Hälfte (49,9 %) der Psychopharmakapatienten zeigte ein unauffälliges 12-Kanal-EKG. Ein Score-1-EKG hatten 30,3 % der Patienten. Mit 2 bzw. 3 wurden 8,6 % bzw. 7,8 % der EKGs bewertet. Höhergradige elektrokardiographische Auffälligkeiten im Sinne eines EKG-Score von 4 waren bei 2,6 % und ein Score von 5 bei 0,9 % feststellbar.

4.3.4.2 Frequenzkorrigierte QT-Zeit

Das QTc-Intervall (Mittelwert (Standardabweichung)) in den untersuchten EKGs betrug 429 (26) ms (**Tabelle 5**). Lediglich bei 0,4 % wurde eine QTc gemessen, die größer als 500 ms war, während die für den *simplified ECG score* als kritisch geltende QTc von über 450 ms in 22,1 % der Fälle überschritten wurde.

In einer Studie der Universität München (Beckh 2007) wurden ebenfalls QTc-Analysen an 797 Probanden durchgeführt, wobei der Mittelwert mit 422 (21) ms

angegeben wurde. Auf dem 95%-Niveau ergab sich damit ein signifikanter Unterschied der Psychopharmakagruppe ($p < 0,001$; T-Test).

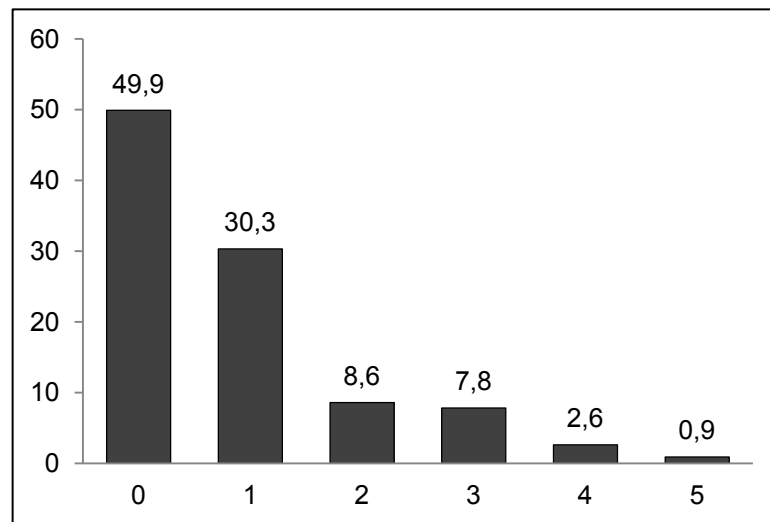


Abbildung 11: *Modifizierter simplified ECG score bei Patienten der Psychopharmakagruppe (Häufigkeitsangaben in Prozent).*

Tabelle 5: *Frequenzkorrigiertes QT-Intervall bei Patienten einer Vergleichsgruppe vs. Psychopharmakagruppe (Mittelwert (Standardabweichung); T-Test; ** sehr signifikant).*

	n	QTc [ms]	p
Vergleichsgruppe (Beckh 2007)	797	422 (21)	
Psychopharmakagruppe	253	429 (26)	<0,001 **

4.3.4.3 Psychiatrische Diagnosen

Wie **Abbildung 12** zeigt, konnte bei 55 % der mit Psychopharmaka behandelten Patienten eine psychiatrische Diagnose im Sinne einer dokumentierten Erkrankung aus einer der ICD-10-Hauptgruppen F0 - F9 eruiert werden. Affektive Störungen (F3) waren dabei mit 24,3 % führend, gefolgt von den organischen psychischen Störungen (F0) mit 17,0 %. Rang drei belegten Erkrankungen aus der Gruppe der neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen (F4). Patienten, für die eine schizophrene, schizotype oder wahnhaftige Erkrankung (F2) dokumentiert war, beliefen sich auf 5,1 % der

Psychopharmakapatienten. Für fast die Hälfte (44,5 %) der Patienten, die einer psychopharmakologischen Therapie zugeführt wurden, war keine F-Diagnose angegeben.

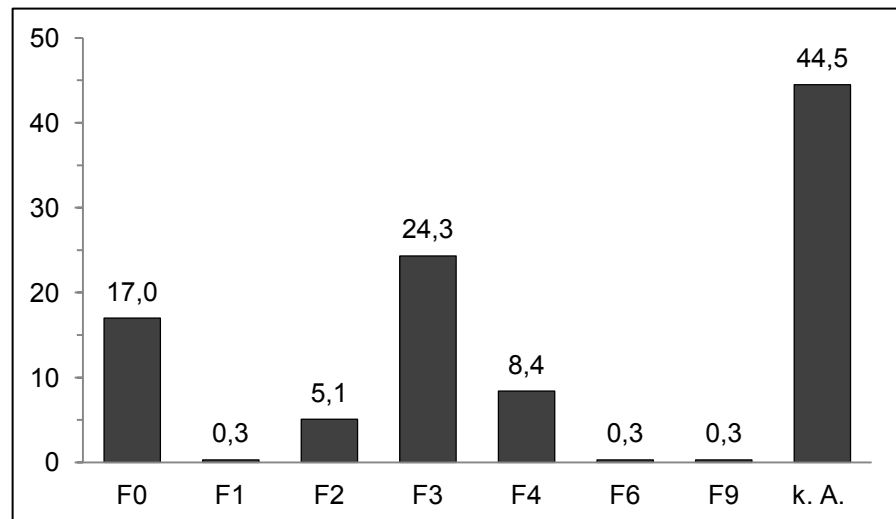


Abbildung 12: *Häufigkeit der psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10 (k. A.: keine Angabe; Angaben in Prozent).*

4.3.4.4 Psychiatrische Konsilien

Ein psychiatrischer oder psychosomatischer Konsiliarius wurde in 14,6 % jener Fälle hinzugezogen, wo Psychopharmaka neu angeordnet oder eine bestehende Therapie belassen oder angepasst wurde.

4.4 Ergebnisse bei speziellen Wirkstoffgruppen

Es sollen Auswirkungen auf die untersuchten Parameter bei jenen Patienten vorgestellt werden, die mit Substanzen der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffgruppen von Psychopharmaka therapiert wurden. Die **Tabellen 6 bis 12** geben einen Überblick über diese Ergebnisse und detektierte Signifikanzen.

4.4.1 SSRI

Die Patienten waren im Median 67,0 (24,0) Jahre alt und damit signifikant älter ($p=0,017$; Mann-Whitney-U-Test) als die der Kontrollgruppe. Der Altersgipfel lag in der 8. Lebensdekade (30,7 %). Frauen kamen signifikant häufiger vor (68,0 % vs. 32,0 %, $p=0,009$; Chi-Quadrat-Test).

Über die Hälfte (50,2 %) der Patienten war an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Damit war die Diabetesprävalenz signifikant höher ($p=0,004$; Chi-Quadrat-Test) als in der Kontrollgruppe. Ebenso ließ sich ein signifikanter Unterschied des Ernährungszustandes nachweisen: Adipositas war häufiger ($p=0,008$; Chi-Quadrat-Test). Bei Blutdruck- und Laborparametern waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Bezüglich des EKG-Score zeigten mit 55,1 % mehr Patienten ein unauffälliges EKG als bei Betrachtung über die Gesamtheit der Psychopharmakapatienten. Kein EKG war schlechter als Score 3. Jedoch ergab sich eine mit 432 (23) ms im Vergleich zu der Münchener Untersuchung signifikant ($p<0,001$; T-Test) längere mittlere QTc-Zeit.

Hinsichtlich diagnostizierter psychischer Störungen handelte es sich vorrangig um affektive (F3) und neurotische Störungen (F4) mit einem Anteil von 42,7 % bzw. 12,0 %. Auf organische Störungen (F0) entfielen 5,3 % und 4,0 % auf schizophrene bzw. wahnhafte Krankheitsbilder (F2).

Der Anteil der durch einen Konsiliarius der Psychiatrie gesehenen Patienten betrug 10,7 %.

4.4.2 NaSSA

Namentlich Mirtazapin wurde an eine Patientengruppe mit einem medianen Alter von 70,0 (23,0) Jahren vergeben. Auch hier war der Altersunterschied zur Kontrollgruppe signifikant ($p<0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Der Frauenanteil war mit 65,7 % signifikant höher ($p=0,036$; Chi-Quadrat-Test).

Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 (47,8 %), war ebenfalls signifikant häufiger ($p=0,013$; Chi-Quadrat-Test) als bei den Kontrollen nachzuweisen. Auch bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Ernährungszustand ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test). Hier gab es deutlich mehr adipöse, aber auch etwas mehr kachektische Patienten.

Die Blutdruck- und Laborparameter waren nicht signifikant verschieden von denen der Kontrollpatienten.

Bei 53,0 % der NaSSA-Patienten waren keine elektrokardiographischen Auffälligkeiten nachweisbar, eine bei 30,3 %. Jedoch hatten auch 12,1 % ein Score-3-EKG, was zumindest relativ häufiger war als bei allen Patienten der Psychopharmakagruppe zusammen. Die mittlere QTc-Zeit war mit 425 (24) ms der des Münchener Kontrollkollektivs statistisch gleich ($p=0,336$; T-Test).

Für 26,9 % der NaSSA-Patienten war eine affektive Störung (F3) dokumentiert, gefolgt von organischen psychischen Störungen (F0) mit 17,9 % und den neurotischen Störungen (F4) mit 11,9 %. Eine Persönlichkeitsstörung (F6) fand sich bei 1,5 %, während für 41,8 % keine psychiatrische Diagnose angegeben war. Konsiliarpsychiatrisch wurden 16,4 % der Patienten gesehen.

4.4.3 TZA

Der Altersmedian betrug 60,5 (19,3) Jahre. Damit gab es keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ($p=0,522$; Mann-Whitney-U-Test). Signifikant häufiger waren Frauen vertreten (71,0 % vs. 29,0 %, $p=0,004$; Chi-Quadrat-Test).

Unter den Patienten dieser Gruppe waren nicht signifikant mehr Diabetiker als bei den Kontrollen ($p=0,532$; Chi-Quadrat-Test). Der Anteil der Typ-2-Diabetiker lag bei 37,8 %. An Typ-1-Diabetes litten 8,1 % der TZA-Patienten. Es ergab sich aber mit 52,5 % ein signifikant höherer Anteil adipöser Patienten ($p=0,005$; Chi-Quadrat-Test).

Keine Signifikanz zeigten die Unterschiede bei Blutdruck-, Blutbild- und HbA_{1c}-Werten.

Der EKG-Score war bei 46,6 % der Patienten unauffällig, 37,9 % hatten ein Score-1-EKG. Jedoch wurden bei 5,2 % vier relevante Auffälligkeiten festgestellt. Die QTc-Zeit war im Mittel mit 431 (26) ms und einem p-Wert von 0,009 (T-Test) signifikant länger als die der Vergleichsgruppe.

In 59,7 % der Fälle war keine psychiatrische Diagnose angegeben. Im Übrigen war für 25,8 % eine affektive Störung (F3) dokumentiert, daneben beliefen sich die Anteile für F0- und F4-Störungen auf 4,8 % bzw. 9,7 %. Ein psychiatrisches Konsil erfolgte bei 12,9 % der Patienten.

4.4.4 SSNRI

Mit selektiven Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahmehemmern wurde eine Patientengruppe behandelt, die ein medianes Alter von 59,0 (21,3) Jahren hatte. Damit zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied zur Kontrollgruppe ($p=0,863$; Mann-Whitney-U-Test), die Verordnung erfolgte über die fünfte bis achte Lebensdekade nahezu gleichmäßig. Zwar war der Anteil der Frauen absolut höher als bei den Kontrollen (62,5 %), eine statistische Signifikanz zeigte sich mit $p=0,269$ (Chi-Quadrat-Test) aber nicht. Jedoch wurden mit Medikamenten dieser Wirkstoffgruppe signifikant mehr Diabetiker therapiert, als ihrem Anteil in der Kontrollgruppe entsprach ($p=0,002$; Chi-Quadrat-Test). Allein der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes betrug 62,5 %. Auch ließ sich mit 55,2 % adipösen und 10,6 % kachektischen Patienten dieser Gruppe eine Signifikanz zur Kontrollgruppe zeigen ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Die medianen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerte der SSNRI-Patienten waren mit 137,0 (20,0) mmHg bzw. 83,0 (15,0) mmHg im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant höher ($p=0,044$ bzw. 0,003; Mann-Whitney-U-Test). Die Laborparameter zeigten keine Unterschiede.

Bei 55,2 % der Patienten war das EKG unauffällig, 24,1 % hatten Score 1 und 13,8 % Score 2. Ein Score-5-EKG zeigte sich bei einem Patienten. Mit 427 (27) ms ergab sich bezüglich der QTc-Zeit keine signifikante Verlängerung ($p=0,275$; T-Test).

Affektive Störungen (F3) waren mit 43,8 % als dokumentierte Diagnose führend, gefolgt von neurotischen Störungen (F4) mit 12,5 %. Der Einsatz bei organischen (F1) und schizophrenen bzw. wahnhaften Störungen (F2) war mit jeweils 6,3 % seltener. Für 31,3 % war keine psychiatrische Diagnose eruierbar. Es wurden 18,8 % konsiliarpsychiatrisch gesehen.

4.4.5 Atypische Neuroleptika

Die Gruppe dieser Patienten hatte ein medianes Alter von 73,0 (30,0) Jahren und war damit signifikant älter als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Die Verteilung der Geschlechter entsprach statistisch jener in der Kontrollgruppe (53,5 % vs. 46,5 %, $p = 0,886$; Chi-Quadrat-Test).

Der Anteil der Diabetiker (Typ 2: 49,3 %) zeigte sich mit $p = 0,014$ (Chi-Quadrat-Test) signifikant höher als unter den Kontrollpatienten. Bei Betrachtung des Ernährungszustandes ließ sich mit 34,3 % keine erhöhte Adipositasprävalenz nachweisen. Aber 16,4 % kachektische Patienten stellten einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe dar ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Die Blutdruckwerte waren statistisch gleich, ebenso HbA_{1c} -, Hämoglobin- und Leukozytenwerte.

Der EKG-Score war bei 42,2 % dieser Gruppe unauffällig, in 32,8 % der Fälle wurde Score 1 festgestellt. Score 2 oder 3 hatten 9,4 % bzw. 10,9 %, während noch mehr elektrokardiographische Auffälligkeiten eher selten anzutreffen waren. Eine signifikant ($p = 0,003$; T-Test) verlängerte QTc-Zeit war nachweisbar. Der Mittelwert lag bei 432 (28) ms.

Als führende psychiatrische Diagnose wurde bei 43,7 % der Patienten eine organische psychische Störung (F0) genannt. Darauf folgten schizophrene und wahnhafte Störungen (F2) sowie affektive Störungen (F3) mit 21,1% bzw. 19,7%. Lediglich für 9,9 % war keine psychiatrische Diagnose angegeben. In 32,4 % der Fälle wurde ein Psychiater konsiliarisch involviert.

4.4.6 Niedrigpotente Neuroleptika

Wirkstoffe dieser Gruppe wurden an eine im Median 75,0 (20,0) Jahre alte Patientenklientel vergeben, was einen signifikanten Unterschied bedeutet ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Die achte und neunte Lebensdekade markierten den Altersgipfel. Geschlechtsunterschiede zur Kontrollgruppe konnten mit 55,8 % vs. 44,2 % nicht gezeigt werden ($p = 0,682$; Chi-Quadrat-Test).

Der Anteil der Diabetiker war tendenziell höher, 44,2 % litten an Diabetes mellitus Typ 2. Eine statistische Signifikanz ließ sich aber nicht nachweisen ($p = 0,364$; Chi-Quadrat-Test). Mit $p = 0,028$ (Chi-Quadrat-Test) zeigte sich ein signifikant höherer Anteil kachektischer Patienten.

In Bezug auf Blutdruck, Blutbild- und HbA_{1c}-Werte konnten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Ein Score-0-EKG hatten 30,2 % der Patienten aufzuweisen, 34,9 % hatten Score 1. Zwischen 4,7 % und 11,6 % der Patienten hatten Score 2 - 4. Fünf relevante elektrokardiographische Abweichungen hatte ein Patient. Es zeigte sich eine im Mittel 444 (24) ms betragende und damit im Vergleich zur Münchener Gruppe signifikant ($p < 0,001$; T-Test) verlängerte QTc-Zeit.

Hauptsächlich waren für diese Patienten organische psychische Störungen (F0) mit 37,2 % als Diagnose angegeben. Affektive Störungen (F3) machten 18,6 % der psychiatrischen Diagnosen aus. Erkrankungen der übrigen ICD-10-Hauptgruppen spielten nahezu keine Rolle. Bei 34,9 % war keine F-Diagnose dokumentiert. Der Anteil der von einem Konsiliarpsychiater untersuchten Patienten lag bei 25,6 %.

4.4.7 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Diese Patienten waren median 68,0 (17,0) Jahre alt. Das entsprach einem signifikant höheren Alter als dem der Kontrollgruppe ($p = 0,005$; Mann-Whitney-U-Test). Mit 87,9 % wurden Frauen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe

signifikant häufiger verordnet, als sie in der Kontrollgruppe vertreten waren ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Mit einem Diabetikeranteil von 33,3 % zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollpatienten ($p = 0,218$; Chi-Quadrat-Test). Jedoch ließ sich ein signifikanter Unterschied des Ernährungszustandes feststellen ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test): Ein Sechstel der Patienten wurde als kachektisch eingestuft.

Für die erhobenen Blutdruck- und Laborparameter bestand statistische Gleichheit.

Die Hälfte der Patienten hatte ein unauffälliges EKG (Score 0), eine Abweichung wurde bei 28,1 % detektiert. Score 2 hatten 15,6 %, mehr als drei Auffälligkeiten (6,3 %) zeigten sich in keinem EKG. Die mittlere QTc-Zeit war 422 (25) ms genauso lang wie die der Vergleichsgruppe ($p = 1,000$; T-Test).

Für die Mehrzahl (72,7 %) war keine psychiatrische Diagnose dokumentiert. Im Übrigen entfielen 21,2 % auf affektive (F3) sowie 6,1 % auf neurotische und somatoforme Störungen (F4). Es wurden 9,1 % konsiliarisch einem psychiatrischen Kollegen vorgestellt.

Tabelle 6: *Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, HbA_{1c}-, Hämoglobin- und Leukozytenwerte bei Patienten der Kontrollgruppe vs. spezielle Wirkstoffgruppen (Median (Interquartilabstand); Mann-Whitney-U-Test; * signifikant; ** sehr signifikant).*

	Alter [Jahre]	RR sys [mmHg]	RR dia [mmHg]	HbA _{1c} [%]	Hb [mmol/l]	Leu [Gpt/l]
Kontrollgruppe	61,0 (24,0)	130,0 (21,0)	77,0 (15,0)	7,60 (2,25)	7,80 (1,60)	7,50 (3,40)
SSRI	67,0 (24,0)	130,0 (26,0)	76,0 (18,0)	7,75 (3,20)	7,75 (1,23)	7,40 (2,95)
p	0,017 *	0,537	0,472	0,894	0,875	0,640
NaSSA	70,0 (23,0)	130,0 (26,5)	78,5 (18,3)	7,70 (2,10)	7,60 (1,60)	7,10 (2,50)
p	<0,001 **	0,621	0,888	0,932	0,506	0,333
TZA	60,5 (19,3)	130,0 (17,0)	80,0 (19,5)	7,60 (1,95)	8,00 (1,40)	7,25 (3,10)
p	0,522	0,133	0,067	0,643	0,750	0,247
SSNRI	59,0 (21,3)	137,0 (20,0)	83,0 (15,0)	7,50 (2,30)	7,50 (1,40)	8,00 (3,00)
p	0,863	0,044 *	0,003 **	0,989	0,622	0,536
AtNL	73,0 (30,0)	129,5 (25,8)	75,0 (17,0)	8,20 (2,20)	7,60 (1,85)	7,50 (3,10)
p	<0,001 **	0,394	0,615	0,428	0,088	0,693
NpNL	75,0 (20,0)	130,0 (25,0)	78,0 (19,0)	7,60 (1,90)	7,80 (1,40)	7,00 (3,00)
p	<0,001 **	0,408	0,950	0,909	0,234	0,544
BZDRA	68,0 (17,0)	123,0 (27,5)	73,0 (13,8)	7,60 (2,70)	7,60 (1,85)	7,40 (2,50)
p	0,005 **	0,137	0,378	0,879	0,232	0,335

Tabelle 7: *Geschlechtsverteilung bei Patienten der Kontrollgruppe vs. spezielle Wirkstoffgruppen (Chi-Quadrat-Test; * signifikant; ** sehr signifikant; Häufigkeitsangaben in Prozent).*

	weiblich	männlich	p
Kontrollgruppe	52,7	47,3	
SSRI	68,0	32,0	0,009 **
NaSSA	65,7	34,3	0,036 *
TZA	71,0	29,0	0,004 **
SSNRI	62,5	37,5	0,269
AtNL	53,5	46,5	0,886
NpNL	55,8	44,2	0,682
BZDRA	87,9	12,1	<0,001 **

Tabelle 8: Ernährungszustand bei Patienten der Kontrollgruppe vs. spezielle Wirkstoffgruppen (Chi-Quadrat-Test; * signifikant; ** sehr signifikant; Häufigkeitsangaben in Prozent).

	kachektisch	normosom	adipös	p
Kontrollgruppe	2,8	64,8	32,4	
SSRI	5,6	47,2	47,2	0,008 **
NaSSA	7,8	43,8	48,4	0,001 **
TZA	1,6	45,9	52,5	0,005 **
SSNRI	10,3	34,5	55,2	0,001 **
AtNL	16,4	49,3	34,3	<0,001 **
NpNL	10,0	57,5	32,5	0,028 *
BZDRA	16,7	64,8	32,4	<0,001 **

Tabelle 9: Diabetes-mellitus-Status (D. m.) bei Patienten der Kontrollgruppe vs. spezielle Wirkstoffgruppen (Chi-Quadrat-Test; * signifikant; ** sehr signifikant; Häufigkeitsangaben in Prozent).

	Kein D. m.	D. m. Typ 1	D. m. Typ 2	Sonst. D. m.	p
Kontrollgruppe	56,8	9,3	31,5	2,3	
SSRI	42,7	6,7	50,7	0,0	0,004 **
NaSSA	47,8	1,5	47,8	3,0	0,013 *
TZA	54,8	8,1	37,1	0,0	0,532
SSNRI	28,1	6,2	62,5	3,1	0,002 **
AtNL	45,1	4,2	49,3	1,4	0,014 *
NpNL	46,5	7,0	44,2	2,3	0,364
BZDRA	66,7	0,0	33,3	0,0	0,218

Tabelle 10: Modifizierter simplified ECG score bei Patienten mit Substanzen spezieller Wirkstoffgruppen (Häufigkeitsangaben in Prozent).

	0	1	2	3	4	5
SSRI	55,1	27,5	11,6	5,8	0,0	0,0
NaSSA	53,0	30,3	3,0	12,1	1,5	0,0
TZA	46,6	37,9	6,9	3,4	5,2	0,0
SSNRI	55,2	24,1	13,8	3,4	0,0	3,4
AtNL	42,2	32,8	9,4	10,9	1,6	3,1
NpNL	30,2	34,9	9,3	11,6	4,7	2,3
BZDRA	55,0	28,1	15,6	6,3	0,0	0,0

Tabelle 11: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall bei Patienten einer Vergleichsgruppe vs. spezielle Wirkstoffgruppen (Mittelwert (Standardabweichung); T-Test; ** sehr signifikant).

	n	QTc [ms]	p
Vergleichsgruppe (Beckh 2007)	797	422 (21)	
SSRI	53	432 (23)	<0,001 **
NaSSA	49	425 (24)	0,336
TZA	40	431 (26)	0,009 **
SSNRI	22	427 (27)	0,275
AtNL	45	432 (28)	0,003 **
NpNL	22	444 (24)	<0,001 **
BZDRA	25	422 (25)	1,000

Tabelle 12: Häufigkeit der psychiatrischen Diagnosen nach ICD-10 und psychiatrischer Konsilien bei Patienten mit Substanzen spezieller Wirkstoffgruppen (k. A.: keine Angabe; Angaben in Prozent).

	F0	F1	F2	F3	F4	F6	F9	k. A.	psychiatrisches Konsilium
SSRI	5,3	0,0	4,0	42,7	12,0	0,0	1,3	34,7	10,7
NaSSA	17,9	0,0	0,0	26,9	11,9	1,5	0,0	41,8	16,4
TZA	4,8	0,0	0,0	25,8	9,7	0,0	0,0	59,7	12,9
SSNRI	6,3	0,0	6,3	43,8	12,5	0,0	0,0	31,3	18,8
AtNL	43,7	0,0	21,1	19,7	4,2	1,4	0,0	9,9	32,4
NpNL	37,2	2,3	4,7	18,6	2,3	0,0	0,0	34,9	25,6
BZDRA	0,0	0,0	0,0	21,2	6,1	0,0	0,0	72,7	9,1

5 Diskussion

5.1 Limitationen der Studie

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Querschnittsanalyse handelt, ist die Aussagekraft der Ergebnisse einigen Limitationen unterworfen. So sind Psychopharmaka- und Kontrollgruppe bezüglich Fallzahl, Alter und Geschlecht voneinander abweichend. Bei der Analyse der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen erfolgte eine beträchtliche Verkleinerung des jeweils untersuchten Kollektivs, was die Aussagekraft weiter einschränkt. Außerdem lagen nicht in jedem Fall alle zu erhebenden Parameter vor, da die zugrunde liegende Datenbank ausschließlich aus den Entlassungsbrieffen der stationären Aufenthalte erstellt wurde. Wie bei anderen retrospektiven Betrachtungen auch ist die Compliance der Patienten die Einnahme der verordneten Medikamente betreffend rückwirkend nicht prüfbar. Außerdem war natürlich keine Randomisierung möglich. Eine weitere Einschränkung ist dadurch bedingt, dass die analysierten Patienten primär wegen einer internistischen Fragestellung stationär aufgenommen wurden. Dies kann zu Beeinflussungen insbesondere der Vital- und Laborparameter führen. Gleiches gilt für Medikamente, die durch Hausärzte, Internisten oder andere Fachärzte verordnet wurden. Aufgrund von Polypharmazie stellen Psychopharmaka zumeist nur einen Teil der Medikation dar und sind daher wahrscheinlich nicht allein für Veränderungen der Messwerte verantwortlich.

Ein weiterer Punkt ist, dass die EKG-Parameter zwar an der Psychopharmakagruppe, aber aufgrund der großen Patientenzahl nicht an der Kontrollgruppe erhoben werden konnten. Damit dennoch Vergleichswerte zur Verfügung standen, wurde eine Studie der Universität München zur Hilfe genommen, bei welcher ein repräsentatives Kontrollkollektiv ausgesucht wurde.

Trotz verschiedentlich Limitationen lassen sich aus dieser Arbeit einige wichtige Erkenntnisse über Psychopharmaka bei internistischen Patienten ableiten.

5.2 Psychopharmakaverordnungen

In der vorliegenden Studie wurde mehr als ein Sechstel der Patienten psychopharmakologisch behandelt. Dies mag viel erscheinen. Wancata et al. (2000) zeigten aber, dass auf den von ihnen untersuchten internistischen Stationen 27,4 % der Patienten Psychopharmaka bekamen. So ergibt sich auf den Stationen der KIM III eine vergleichsweise geringe Verordnungshäufigkeit dieser Substanzen.

Dass die Prävalenz psychischer Erkrankungen weitaus höher ist als die Vergabe psychotroper Substanzen, kann zweierlei bedeuten: Einerseits ist sicher nicht in jedem Fall eine Therapie mit Psychopharmaka indiziert, andererseits besteht bei manchen Erkrankungen auch eine erhebliche therapeutische Unterversorgung.

Psychopharmaka werden auch nicht deutschlandweit in gleicher Häufigkeit verordnet. Die regionalen Ordnungspraktiken unterscheiden sich durchaus zwischen den Bundesländern. Hier zeigt sich anhand aggregierter Daten der Krankenkassen ein Süd-Nord-Gefälle: Mit Ausnahme von Mecklenburg-Vorpommern werden im Süden Deutschlands mehr, im Norden weniger Psychopharmaka verordnet. Einen Ost-West-Unterschied lassen die vorhandenen Daten nicht erkennen (Fritze 2011).

Die Mehrzahl der Patienten des untersuchten Kollektivs kam aus Thüringen. Das Volumen der Psychopharmakaverordnungen für dieses Bundesland befindet sich im unteren Mittelfeld, besonders exzessive Verordnungsgewohnheiten für psychopharmakologische Substanzen finden sich hier also im bundesweiten Vergleich nicht.

5.2.1 Antidepressiva

Antidepressiva waren mit 54,2 % der Verordnungen die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Obergruppe von Psychopharmaka, wie die Ergebnisse der Untersuchung zeigen. Die Prävalenz depressiver Erkrankungen wurde in den einschlägigen epidemiologischen Studien recht hoch beziffert (Arolt et al. 1997, Wancata et al. 2000, Alonso et al. 2004). Dass aber depressive Erkrankungen in einem solchen Ausmaß der medikamentösen Therapie bedürfen, ist nicht sicher. Aber auch der Arzneimittelverordnungsreport dokumentiert für 2010 eine Zunahme der Verordnungen um 11 % im Vergleich zum Vorjahr. Von einer echten Prävalenzzunahme der Depression kann jedoch keine Rede sein. Eine mögliche jahrelang bestehende Unterversorgung depressiver Patienten im Sinne mangelnder Pharmakotherapie sollte in Anbetracht einer Verdreifachung der Antidepressivaverordnungen seit 1995 längst aufgearbeitet sein (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011b).

Von Bedeutung ist die schweregradgerechte Behandlung depressiver Störungen. Insbesondere bei leichten depressiven Episoden, wie sie in der hausärztlichen Praxis zum Alltag gehören (Torge et al. 2010), ist nicht notwendigerweise immer eine psychopharmakologische Therapie angezeigt. Im Gegenteil: Nach Ansicht zahlreicher Autoren ist der Nutzen in solchen Fällen eher zweifelhaft, die Evidenz gering und sogar ein negativer Einfluss auf den Erkrankungsverlauf durchaus denkbar. Nichtmedikamentöse Verfahren scheinen hier überlegen zu sein (de Maat et al. 2006, Bschor und Adli 2008, Fava und Offidani 2011). Das würde aber bedeuten, dass Patienten, die mit Antidepressiva therapiert werden, zumindest an einer mittelschweren Depression leiden müssten. Diese wiederum würde dann nur bedingt in hausärztliche Hände gehören (Torge et al. 2010).

Das Indikationsspektrum von Antidepressiva verbreitert sich jedoch zunehmend. Neben der gut belegten Wirksamkeit einiger Wirkstoffe bei der Therapie chronischer Schmerzsyndrome unterschiedlicher Ätiologie werden Antidepressiva auch gehäuft bei Angst- und Zwangserkrankungen sowie zur

medikamentösen Therapie von Essstörungen und des Fibromyalgiesyndroms eingesetzt (Fritze 2006, Benkert und Hippius 2013).

Vor allem die Therapie neuropathischer Schmerzen scheint bei den Patienten auf den untersuchten Stationen (Diabetiker, Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen) eine Rolle gespielt zu haben. Für die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie und damit assoziierter Schmerzzustände werden häufig Antidepressiva eingesetzt (Luft 1999), was auch in der vorliegenden Erhebung nachgewiesen wurde: Hier zeigte sich die Verordnung von TZA in niedriger Dosis als vordergründig. Amitriptylin spielte dabei die Hauptrolle. Von dieser Substanz wurden in fast 90 % der Fälle lediglich 25 - 50 mg täglich gegeben, was für die Therapie einer depressiven Störung im Allgemeinen nicht ausreichend ist.

SSNRI werden neben der Depressionsbehandlung ebenfalls zur Schmerztherapie eingesetzt. Aufgrund des dualen Wirkmechanismus dieser Substanzen vermutet man ein über Interneurone vermitteltes Eingreifen in die deszendierende Hemmung. Sicher belegt sind diese Mechanismen zwar nicht, und auch in Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde bislang keine Überlegenheit gegenüber beispielsweise TZA nachgewiesen (Spielmans 2008, Schueler et al. 2011). Dennoch scheint die Verordnung begründet zu sein, denn im Gegensatz zu den TZA soll das Nebenwirkungsprofil bezüglich einer Gewichtszunahme günstiger sein, was sich vor allem bei Diabetikern und Adipösen positiv auswirken würde. Auch die fehlende anticholinerge Wirkung der SSNRI könnte insbesondere für die Verordnung bei älteren Patienten sprechen.

Der Anteil von Patienten mit dokumentierter depressiver oder neurotischer Störung (F3/F4) lag für die SSNRI bei über 55 %, während es bei den TZA lediglich etwas mehr als ein Drittel war. Tatsächlich scheinen TZA also jene Antidepressiva zu sein, die vorrangig bei neuropathischen Schmerzen zum Einsatz kommen. Aufgrund der Koinzidenz von Depressionen und Schmerzzuständen, aber auch für Patienten, bei denen sich der Einsatz von TZA nur eingeschränkt anbieten würde, stellen die SSNRI eine Alternative dar (Benkert und Hippius 2013).

5.2.2 Neuroleptika

Bei der zweitwichtigsten Obergruppe psychotroper Pharmakotherapeutika handelt es sich um die Neuroleptika. Die älteren, klassischen hochpotenten antipsychotischen Substanzen spielten in der vorliegenden Arbeit lediglich eine untergeordnete Rolle. Daher sollen vorrangig die atypischen (*Second Generation Antipsychotics*, SGA) und niedrigpotenten Neuroleptika betrachtet werden. Neben den probaten Einsatzgebieten bei schizophrenen und schizoaffektiven Störungen, die im Wesentlichen den mittel- und hochpotenten Substanzen vorbehalten sind, werden sowohl niedrigpotente konventionelle als auch atypische Antipsychotika bei demenzassoziierten Verhaltensauffälligkeiten verabreicht. Auch Angstzustände und Schlafstörungen werden – dosisadaptiert – häufig mit diesen Substanzen therapiert. Den Atypika kommt mit einem Anteil von fast zwei Dritteln der Neuroleptikaverordnungen inzwischen immense Bedeutung zu. In einschlägigen Publikationen wird vielfach über das Pro und Kontra der hohen Verschreibungsraten diskutiert (Fritze et al. 2008, Dose 2007). Bei kritischer Betrachtung von Studien und Metaanalysen kann zumindest für die Therapie von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis keine wirkliche Überlegenheit der SGA über die konventionellen Substanzen eruiert werden (Gardner et al. 2005, Lieberman 2006, Kahn et al. 2008). Im untersuchten Kollektiv war diese Indikation mit etwa nur einem Fünftel der mit SGA behandelten Patienten jedoch nicht von großer Relevanz. Überhaupt schien sich das Indikationsspektrum nicht auf Erkrankungen mit Psychopathologien im herkömmlichen Sinne der ICD-10-Hauptgruppe F2 zu konzentrieren. Vielmehr spielten wahrscheinlich psychotische und Erregungszustände im Rahmen anderer psychischer Krankheiten wie affektiven Störungen und Demenzerkrankungen sowie vermeintlich neuroleptikabedürftige Symptomatiken mit den Zielpunkten Anxiolyse und Schlafinduktion eine Rolle. Der hohe Anteil nicht im Entlassungsbericht definierter psychiatrischer Indikationen bei den niedrigpotenten Antipsychotika würde zumindest dafür sprechen.

5.2.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Substanzen dieser Wirkstoffgruppe, die immerhin 7,1 % der Gesamtverordnungen ausmachten, werden als Hypnotika zur Therapie von Schlafstörungen eingesetzt. Sie verdrängen seit langem die Benzodiazepine für diese Indikation. Interessant ist, dass seit 1992 die Hypnotikaverordnungen zu Lasten der GKV um ca. 75 % rückläufig sind, trotz einer Verschiebung der Verordnungsgewohnheiten in Richtung Z-drugs. Bedenkt man, dass die Prävalenz von Schlafstörungen wohl 25 - 30 % beträgt (Gleixner et al. 2009, Terzano et al. 2003), so wäre mit dem verordneten Volumen nur ein Bruchteil der Patienten erreicht worden. Aber nicht jede Schlafstörung ist zwingend medikamentös zu behandeln. So zeigten Metaanalysen, dass verhaltenstherapeutische Maßnahmen, Änderung der Schlafgewohnheiten und Schlafhygiene besser wirksam sein können als die Therapie mit Hypnotika und Sedativa (Sateia und Nowell 2004).

Bei den in der vorliegenden Analyse erhobenen Verordnungszahlen handelt es sich ausschließlich um Dauermedikationen. Der bedarfsweise Einsatz kommt also noch hinzu. Für die vorübergehende Verschreibung im Sinne einer Kurzzeittherapie ist der Nutzen erwiesen. Dennoch scheint die langfristige Anwendung gängige Praxis zu sein (Sateia und Nowell 2004). Der Einsatz von Zolpidem, Zopiclon und anderen Z-Substanzen ist aber bei Weitem nicht risikolos. Zwar scheint das Abhängigkeitspotenzial geringer als bei den Benzodiazepinen zu sein, auszuschließen ist es dennoch nicht (Cimolai 2007). Dies gilt insbesondere für psychiatrische Patienten und solche, die bereits eine Abhängigkeitserkrankung haben (Hajak et al. 2003). Auch der Verbrauch hoher Mengen dieser Substanzen ist beschrieben, was durchaus im Sinne eines Medikamentenabusus zu sehen und sehr kritisch zu betrachten ist (Hoffmann et al. 2008).

Aufgrund ähnlicher pharmakologischer Eigenschaften sind prinzipiell die gleichen Nebenwirkungen wie bei Benzodiazepinen möglich. Hier ist insbesondere das erhöhte Sturzrisiko für ältere Patienten anzuführen.

Eine psychiatrische Diagnose fehlte bei fast drei Viertel der Patienten mit BZD-Rezeptoragonisten. In den übrigen Fällen waren affektive Störungen das führende Problem, was auf die Assoziation zwischen depressiven Zustandsbildern und Schlafstörungen hinweist (Möller et al. 2009).

Ein beträchtlicher Teil dieser Patientenkielentel war offenbar nicht wesentlich psychiatrisch vorerkrankt. Die Schlafstörung könnte also zumeist isoliert bestanden haben. Bei fast 70 % der mit Non-Benzodiazepinhypnotika behandelten Patienten schien das der Fall gewesen zu sein, da das Schlafmittel das einzige Psychopharmakon in der Medikation war. Formal läge bei einer z. B. durch eine Depression als Grunderkrankung ausgelösten Schlafstörung jedoch keine primäre Insomnie vor und die Verschreibung eines Hypnotikums wäre somit ein Off-Label-Use (Benkert und Hippus 2013).

Nur 9 % der Patienten wurden konsiliarisch vorgestellt. Das Schlafmittel dürfte also bereits zur Hausmedikation der Patienten gehört haben, oder die behandelnden Klinikärzte fühlten sich sicher genug, um das Medikament ohne psychiatrische Rücksprache anzusetzen.

5.3 Altersstruktur

Dass die Psychopharmakapatienten im Median acht Jahre älter waren als die Kontrollgruppe, erscheint nicht verwunderlich. Ältere Menschen haben von vornherein ein höheres Risiko für eine psychische Störung (Giordana et al. 2010), was ein vermehrtes Aufkommen psychiatrischer Pharmakotherapie mit sich bringt. Außerdem muss die Beziehung zwischen somatischer und psychischer Krankheit beachtet werden: Die Prävalenz zahlreicher körperlicher Erkrankungen ist mit steigendem Patientenalter ebenfalls zunehmend. Damit geht ein hohes Maß an funktionellen Einschränkungen einher (Böhm et al. 2009).

5.3.1 Antidepressiva

Unter den relevanten Gruppen der Antidepressiva waren Patienten, die Mirtazapin oder SSRI einnahmen, signifikant älter als die Kontrollen. Diese Substanzen werden nach aktueller Studienlage auch für ältere Patienten bei guter Verträglichkeit und relativ günstigem Nebenwirkungsprofil als Pharmakotherapeutika der Wahl eingeschätzt. Die verordnenden Ärzte könnten diese Zusammenhänge also berücksichtigt haben. TZA- und SSNRI-Patienten waren statistisch gleich alt wie die Kontrollpatienten. Als Grund kann hier eine schlechtere Verträglichkeit der TZA bei älteren Menschen, insbesondere aufgrund anticholinerger Nebenwirkungen benannt werden. Außerdem spielt das kardiovaskuläre Risiko eine Rolle. Die relativ geringen Verordnungsraten von SSNRI für ältere Patienten sind nicht auf den ersten Blick nachvollziehbar. Für diese Wirkstoffgruppe beschreibt die Literatur im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit (Schatzberg 2003). Möglicherweise wurde bei den Patienten der vorliegenden Arbeit ein SSNRI von den behandelnden Ärzten nicht als Mittel der ersten Wahl angesehen und stattdessen für die gleiche Indikation auf ein Präparat aus der Gruppe der SSRI zurückgegriffen. Für diese konnte beim untersuchten Patientenkollektiv der Altersgipfel sogar in der achten Lebensdekade festgestellt werden. Bei Mirtazapin war sogar fast die Hälfte der damit therapierten Patienten älter als 70 Jahre. Auch im höheren Lebensalter ist eine konsequente, nötigenfalls medikamentöse Therapie der Depression von Bedeutung. Positiv zu bewerten ist, dass eine solche offenbar einem beträchtlichen Anteil der alten Menschen, auch im Hinblick auf die Suizidprävention, nicht vorenthalten wurde (Hell und Böker 2005).

5.3.2 Neuroleptika

Für die Wirkstoffgruppe der niedrigpotenten Neuroleptika ließ sich mit 75 Jahren der höchste Altersmedian feststellen. Die Mehrzahl dieser Patienten litt an einer organischen Störung, zumeist in Form einer Demenz. Da es hierbei zu psychomotorischer Unruhe, emotionalen und affektiven Entgleisungen, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus und aggressivem Verhalten kommen

kann, erfolgt häufig der Einsatz von Medikamenten dieser Wirkstoffgruppe, z. B. Melperon oder Pipamperon.

Gleiches gilt für die atypischen Neuroleptika. Hier wird erkennbar, dass das untersuchte Patientengut aus einem internistischen Kontext stammt und nicht primär die an Schizophrenie und verwandten Störungen erkrankten Patienten jungen und mittleren Alters widerspiegelt. Vielmehr wurden ganz überwiegend niedrige, weit unter der halben definierten Tagesdosis (DDD) liegende Dosierungen dieser hoch- bzw. mittelpotenten Antipsychotika (insbesondere Risperidon und Quetiapin) einer Patientengruppe mit dem Altersgipfel in der achten und neunten Lebensdekade verabreicht. Die zugehörige psychiatrische Diagnose gehörte vorwiegend ebenfalls zu den F0-Störungen.

Diese Vorgehensweise ist weder unumstritten noch risikolos (Wolter 2009). Trotzdem scheint es oftmals außer einer psychopharmakologischen Symptomkontrolle kaum eine andere Möglichkeit zu geben, demenzassoziierte Verhaltensstörungen akut zu therapieren. Dies gilt insbesondere im Krankenhausalltag.

5.3.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Auch Patienten, die mit Z-Substanzen behandelt wurden, wiesen im Median ein relativ hohes Alter auf, wobei der Altersgipfel in der achten Lebensdekade lag. Diese Verordnungspraxis ist kritisch zu sehen. Die Risiken einer Dauertherapie mit Medikamenten, die den Benzodiazepinen sehr eng verwandt sind, sollten gegen die Vorteile aufgewogen werden. Gegebenenfalls erscheint die Verordnung eines niedrigpotenten Neuroleptikums als bessere Variante (Benkert und Hippus 2013).

5.4 Geschlechtsspezifische Aspekte

In der vorliegenden Untersuchung waren fast zwei Drittel der Psychopharmakapatienten Frauen. Die Analyse der Verordnungszahlen in

Deutschland durch die gesetzlichen Krankenkassen bestätigt dieses Ergebnis. Im Arzneimittelverordnungsreport ist von deutlich häufigeren Psychopharmakaverordnungen für weibliche Patienten die Rede (Coca und Nink 2011). Dieser Fakt ist seit längerem bekannt. Wie Gmel et al. (1997) bereits vor geraumer Zeit publizierten, gebrauchen Frauen öfter psychotrope Substanzen als Männer, was auch durch neuere Untersuchungen belegt wird (Fernández-Liz et al. 2008, Glaeske et al. 2012). Zwar sind die Frauen auch unter den Patienten der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit in der Überzahl, ihr Häufigkeitsunterschied in der Psychopharmakagruppe ist aber signifikant. Wie die Betrachtung der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zeigt, kann diese Tendenz jedoch nicht verallgemeinert werden.

5.4.1 Antidepressiva

Mirtazapin, SSRI und TZA wurden signifikant häufiger weiblichen Patienten verschrieben, als es dem Frauenanteil im Kontrollkollektiv entsprechen würde. SSNRI-Patienten waren zwar auch überwiegend Frauen, aber seltener als bei den anderen Antidepressiva. Dass die Lebenszeitprävalenz einer depressiven Störung bei Frauen höher ist, ist erwiesen (Möller et al. 2009) und würde die hier festgestellten Verordnungszahlen erklären.

5.4.2 Neuroleptika

Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ergaben sich bei Patienten, die mit niedrigpotenten und atypischen Neuroleptika behandelt wurden. Die Verordnungshäufigkeit spiegelte hier in etwa das gleiche Verhältnis wie bei den Kontrollen wider. Dafür ursächlich scheint der Umstand, dass es sich bei den Hauptindikationen, die in dieser Arbeit für die entsprechenden Patienten herausgearbeitet wurden, vorrangig um organische Störungen (ICD-10: F0) im Sinne demenzieller Erkrankungen sowie Krankheiten aus dem schizophreniformen Spektrum (F2) handelt. Epidemiologisch findet sich hierbei in etwa eine Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern (Möller et al. 2009).

5.4.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Fast ausschließlich – zu rund 88 % – weiblichen Patienten wurden die BZD-Rezeptoragonisten verordnet. Diskutiert wird diesbezüglich, dass Frauen eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Schlafstörungen auslösenden Faktoren haben könnten, was sich insbesondere im höheren Lebensalter verstärken soll (Nathanson 1975). Diese Problematik ist jedoch bei Weitem nicht abschließend erforscht. Das Risiko für internistische Erkrankungen steigt mit dem Vorliegen einer Schlafstörung (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2011a).

5.5 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen können Folge von psychischen Störungen sein. Eine Depression beispielsweise kann im Rahmen einer persistierenden Stresssituation manifest werden. Die daraus resultierenden vegetativen Ungleichgewichte führen u. a. zur Abnahme der Herzfrequenzvariabilität bei gleichzeitiger Zunahme der mittleren Herzfrequenz. Das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien steigt ebenso wie die QT-Variabilität. Als Konsequenz dieser und anderer Pathomechanismen resultiert ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Benkert 2009).

Aber auch somatische Grunderkrankungen können psychische Störungen herbeiführen. Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Herzerkrankungen und Depressionen ist nachgewiesen. Die Prävalenz depressiver Symptome bei KHK-Patienten beträgt zwischen 18 und 45 %. Nach einem Myokardinfarkt ist das relative Risiko, eine Depression zu erleiden, dreifach erhöht (Dowlati et al. 2010). Die Depression verschlechtert ihrerseits wiederum die Prognose der Infarktpatienten aus kardiologischer Sicht und führt zu höherer Mortalität als bei psychisch Gesunden (Glassman et al. 2009, Scherrer et al. 2012). Deshalb sollte in jedem Falle eine suffiziente und konsequente Therapie der Depression angestrebt werden. Unter Abwägung

von Schweregrad und Verträglichkeit sollten auch Antidepressiva zum Einsatz kommen.

Es bleibt festzuhalten, dass für Patienten mit psychischen Erkrankungen insgesamt eine erhöhte Morbidität und Mortalität besteht. Dies gilt sowohl für affektive als auch für schizophrene und andere Störungen (Benkert und Hippus 2013). Das Zusammenspiel somatischer und psychischer Krankheit muss in diesem Zusammenhang wohl als eine sich wechselseitig bedingende Einheit betrachtet werden.

5.5.1 Blutdruckveränderungen

Veränderungen des Blutdrucks stellen eine von mehreren wichtigen Nebenwirkungen psychiatrischer Pharmakotherapie auf das kardiovaskuläre System dar. Dabei können sowohl hypo- als auch hypertone Reaktionen auftreten. Letztere sind bekanntermaßen ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, da dadurch das atherogene Risiko steigt (Berry et al. 2012). Hypotone Effekte erlangen zumeist im Sinne orthostatischer Dysregulationen klinische Relevanz. In der vorliegenden Arbeit konnten nur Aussagen zu Auswirkungen auf den Ruheblutdruck, nicht aber bezüglich der Orthostase getroffen werden.

5.5.1.1 Antidepressiva

Mögliche Erhöhungen des Blutdrucks sind für die Therapie mit SSNRI schon länger beschrieben (Feighner 1995). Dies bestätigte sich bei den analysierten Patienten der KIM III. Hier zeigte sich unter jenen, die Duloxetin oder Venlafaxin einnahmen der Blutdruck, verglichen mit der Kontrollgruppe im Median um 7 mmHg systolisch bzw. 6 mmHg diastolisch erhöht. Diese Erkenntnis dürfte vor allem auf die noradrenerge Komponente der Substanzen dieser Wirkstoffgruppe zurückzuführen sein. Im Einzelnen belegen verschiedene Studien diesen Effekt zumindest für Venlafaxin. Vordergründig werden dabei diastolische Blutdrucksteigerungen diskutiert. (Feighner 1995, Thase 1998). Allerdings kamen in diesen Untersuchungen signifikante Blutdruckerhöhungen

erst in höheren Tagesdosen – für Venlafaxin über 200 mg – häufig vor, während in der vorliegenden Untersuchung über 90 % der Patienten, die diesen Wirkstoff einnahmen, lediglich 75 mg bzw. 150 mg täglich bekamen und höhere Dosierungen eher die Ausnahme waren. Eine Steigerung des diastolischen Blutdrucks in der Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit konnte Feighner (1995) erst bei einer Dosis von 300 - 375 mg Venlafaxin pro Tag detektieren. Für Duloxetin konnte eine relevante Erhöhung des Blutdrucks unter der Therapie bislang nicht gezeigt werden (Schatzberg 2003).

Bei den analysierten Blutdruckwerten handelt es sich um diejenigen der gesamten SSNRI-Population. Daher kann eine mögliche blutdrucksteigernde Wirkung sowohl für Venlafaxin als auch für Duloxetin nicht ausgeschlossen werden. Weshalb der Effekt auf den diastolischen Blutdruck als ein Ergebnis der vorliegenden Studie bei den hier angewandten Dosierungen stärker zu sein schien, als die Literatur nahelegen würde, lässt sich hier nicht ermitteln.

TZA bewirken eine unselektive Wiederaufnahmehemmung verschiedener Monoamine, u. a. Serotonin und Noradrenalin. Es existiert also auch ein ähnlicher noradrenerger Mechanismus wie bei den SSNRI. Die Ergebnisse sprechen dafür nur eingeschränkt: Hier zeigte sich der mediane diastolische Blutdruckwert um 3 mmHg bei fehlender Signifikanz tendenziell erhöht. Dies ist anhand der dazu publizierten Literatur nicht plausibel zu erklären. Die Hemmung des Reuptakes von Noradrenalin stellt einen Teil des Wirkprofils der Trizyklika dar, weshalb ein Blutdruckanstieg unter Therapie theoretisch durchaus möglich wäre. Die TZA haben jedoch auch anticholinerge, antihistaminerge aber vor allem antiadrenerge Wirkung (Benkert und Hippus 2013). Deshalb wären eher hypotone Effekte als Nebenwirkung zu erwarten. Denkbar wäre eine Interferenz noradrenerger, antiadrenerger und anticholinergischer Partialwirkungen, die sich in der Summe nahezu amortisieren. Auch waren die eingesetzten Dosen trizyklischer Antidepressiva in der vorliegenden Untersuchung überwiegend relativ gering. Möglicherweise verhindern diese niedrigen Dosierungen ein deutliches Auftreten der einschlägigen Nebenwirkungen.

5.5.1.2 Neuroleptika

Bei den Neuroleptika spielen Blutdrucksteigerungen keine Rolle. Im Gegenteil, es kann sowohl unter konventionellen als auch unter atypischen Substanzen durch Blockade an Alpha-1-Rezeptoren zu hypotonen Reaktionen kommen. Dieser Aspekt ist vor allem bei der Verordnung an sturzgefährdete Patienten höheren Alters zu berücksichtigen (Benkert und Hippus 2013). Im Rahmen der vorliegenden Erhebung konnten zumindest keine relevanten Effekte auf den Blutdruck detektiert werden.

5.5.2 EKG-Veränderungen

Das kardiovaskuläre Risiko bei einer psychopharmakologischen Therapie ist ein vielfach diskutierter Aspekt. Es handelt sich aber um eine vielschichtige Problematik. Unter der Therapie mit Psychopharmaka können elektrokardiographisch detektierbare Veränderungen der myokardialen Erregungsausbreitung und -rückbildung auftreten. Von Relevanz sind hierbei neben Verlängerungen des QT-Intervalls auch maligne Rhythmusstörungen, insbesondere die sogenannten „Torsades de pointes“ (TdP), polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien. Da die Inzidenz dieses – oft auch selbstlimitierenden – Phänomens, aber ausgesprochen niedrig ist bzw. das Auftreten oft nicht erkannt oder dokumentiert wird, wird bei der Risikostratifikation auf einen Surrogatparameter zurückgegriffen (Sala et al. 2005). Einen solchen stellt die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) dar, die ein Maß für die myokardiale Repolarisation ist. Ist sie über einen kritischen Wert verlängert, steigt das Risiko einer TdP-Tachykardie und damit das Risiko eines plötzlichen Herztodes. (Castro et al. 2013)

5.5.2.1 Antidepressiva

Bei Vergleich der relevanten Wirkstoffgruppen der Antidepressiva mit dem Kontrollkollektiv für die QTc-Zeit zeigte sich lediglich für die SSRI und TZA eine signifikante mittlere QTc-Verlängerung in der Größenordnung von 10 ms. Dieses Resultat ist konsistent zu neueren und älteren Studienergebnissen.

Die Datenlage zu diesem Sachverhalt ist aber uneinheitlich. Zumeist ältere Studien demonstrieren, dass therapeutische Dosierungen von z. B. Citalopram (Rasmussen et al. 1999) keine Auswirkungen auf die ventrikuläre Erregungsausbreitung oder -rückbildung hätten. QT-Zeitverlängerungen und damit zusammenhängende kardiale Ereignisse wurden damals lediglich für Überdosen im Sinne der mindestens zehnfachen Tageshöchstdosis publiziert (Personne et al. 1997). Die neueren Untersuchungen legen jedoch den Verdacht nahe, dass die SSRI das QTc-Intervall auch in therapeutischen Dosierungen beeinflussen. Dabei wird auch die Abhängigkeit von anderen, zur QTc-Verlängerung prädisponierenden Risikofaktoren diskutiert (Wenzel-Seifert et al. 2010, Regen und Benkert 2011a, 2011b). Castro et al. (2013) zeigten zudem eine Dosisabhängigkeit der Verlängerung des QTc-Intervalls für Citalopram und Escitalopram. Aufgrund dieser Erkenntnisse, deren Effekt von den Autoren jedoch insgesamt als marginal angesehen wird, wurde die empfohlene Tageshöchstdosis für Citalopram von 60 mg auf 40 mg gesenkt.

Eine weitere Rolle spielt die Kombination mit anderen Arzneimitteln, die ein prolongiertes QTc-Intervall bedingen können. Das *Center for Education and Research on Therapeutics* der Universität von Arizona (CERT) schätzte für zahlreiche Substanzen das Risiko von QT-Zeitverlängerungen bzw. TdP-Tachykardien ein. Unter den durch das CERT als risikoreich betrachteten Wirkstoffen sind auch nicht wenige, die als fester Bestandteil internistischer Therapieschemata gelten und im stationären Bereich sehr häufig eingesetzt werden. Neben Antibiotika (z. B. Fluorochinolone und Makrolide), Antimykotika und Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus) betrifft dies auch Antiarrhythmika, die ohnehin Einfluss auf die myokardiale Erregungsleitung haben (Herold 2010). Die isolierte Applikation eines der genannten Medikamente zieht nicht zwingend relevante Verlängerungen des QTc-Intervalls nach sich. Jedoch bedingen unterschiedliche Indikationen bei verschiedensten Komorbiditäten häufig Polypharmazie. Das Risiko einer pathologischen Repolarisation und damit das arrhythmogene Potenzial der jeweiligen Pharmakotherapie nimmt zu, wenn die Therapie mit mehreren die QT-Zeit potenziell verlängernden Präparaten erfolgt. Hier kommen additive Effekte zum Tragen (Delacrétaiz 2007).

Entsprechend dürfte auch bei den in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten eine Beeinflussung der myokardialen Repolarisation durch Medikamenteninteraktionen provoziert worden sein. Pathologisch verlängerte QTc-Intervalle wären demzufolge nicht allein durch Psychopharmaka ausgelöst worden.

Den trizyklischen Substanzen wird für kardial vorerkrankte Patienten das ungünstigste Nebenwirkungsprofil unter den Antidepressiva zugeschrieben (Benkert und Hippus 2013). Sie sollten daher nur Herzgesunden verabreicht werden. Zudem sind regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen sinnvoll. Für diese Wirkstoffgruppe, insbesondere für Amitriptylin, sind ausgeprägte QT-Zeitverlängerungen beschrieben (Alvarez und Pahissa 2010, Castro et al. 2013). Auch die vorliegende Erhebung konnte eine signifikante Erhöhung des QTc-Wertes gegenüber dem Vergleichskollektiv feststellen. Die Nachweisbarkeit dieses repolarisationsverzögernden Effekts trotz der überwiegend relativ geringen Dosen von zumeist nicht mehr als einem Drittel der DDD des jeweiligen Medikaments ist bemerkenswert. Dies gilt vor allem bei dem am häufigsten eingesetzten Trizyklikum Amitriptylin. Die TZA bedingen anscheinend eine äußerst ausgeprägte QTc-Prolongation. Hinzu kommt der membranstabilisierende Effekt am Natriumkanal. Dadurch kann es auch zu Verzögerungen der atrio- und intraventrikulären Erregungsausbreitung im Sinne von Blockbildern kommen.

In der vorliegenden Untersuchung spiegelt sich dieser Umstand folgendermaßen wider: Betrachtet man den *simplified ECG score* der Patienten, die mit Trizyklika mediziert wurden, so hatte nicht einmal die Hälfte (46,6 %) einen Score von Null, war also formal herzgesund. Bei der Mehrzahl wurde demnach ein EKG abgeleitet, welches zwischen einer und vier Auffälligkeiten aufwies. Mehrheitlich handelte es sich hierbei um die angesprochene Verlängerung des QTc-Intervalls sowie um Links- bzw. Rechtsschenkelblöcke. Sollten die Blockbilder bereits vor Medikationsbeginn bestanden haben, hat es mit hoher Wahrscheinlichkeit unter der Therapie eine Zunahme der Ausprägung gegeben. Generell sollte aber im Vorfeld der Pharmakotherapie die sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen. Es lässt sich anhand der

vorliegenden Daten nicht abschließend klären, ob die kardialen Auffälligkeiten Folge einer – möglicherweise bereits langjährigen – Therapie mit TZA sind oder zumindest ein Teil der Patienten bereits im Vorfeld der Pharmakotherapie als herzkrank einzustufen gewesen sein könnte. Letzteres erscheint zumindest vor dem Hintergrund eines teilweise multimorbiden Patientengutes auf den untersuchten internistischen Stationen ziemlich plausibel.

Die elektrokardiographisch günstigste Situation unter Einbeziehung aller relevanten Parameter des *ECG score* herrschte bei den SSRI-Patienten. Hier dürfte das geringste kardiovaskuläre Risiko bestehen. Nach derzeitiger Studienlage ist diese Wirkstoffgruppe auch für Herz-Kreislauf-Erkrankte empfohlen, wobei ein eventuelles Arrhythmierisiko bereits vor Therapiebeginn evaluiert werden sollte (Benkert und Hippus 2013).

Auch mit Mirtazapin wurden aus dem analysierten Patientengut überwiegend (53 %) herzgesunde Patienten behandelt. Für die Substanz ist in der Literatur ein eher geringes kardiovaskuläres Risiko angegeben. So könnten auch herzkranken Patienten von einer solchen Therapie durchaus profitieren, ohne dass eine Verschlechterung der kardialen Situation, z. B. im Sinne eines erhöhten arrhythmogenen Potenzials oder einer eskalierenden KHK, zu befürchten wäre. Eine QTc-Verlängerung wurde statistisch nicht nachgewiesen. Die Substanz wird zwar vom CERT als potenziell das QTc-Intervall verlängernd eingeschätzt (CERT 2013), diverse Studien bewerten den Effekt aber als gering (Wenzel-Seifert et al. 2011, Alvarez und Pahissa 2010, Goodnick et al. 2002). In therapeutischen Dosierungen wird eine QT-Zeitverlängerung unter Mirtazapin als nicht relevant angesehen (Benkert und Hippus 2013). Dies bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit. Bereits in der MIND-IT-Studie (van den Brink et al. 2002) stellte sich heraus, dass Mirtazapin auch bei Patienten mit KHK eine relativ gut verträgliche Substanz ist.

SSRI gelten bei kardialer Vorerkrankung ebenfalls als ein Mittel der Wahl. Aufgrund des beschriebenen Risikos für QTc-Verlängerungen unter Citalopram und Escitalopram scheint jedoch nach aktueller Studienlage Sertralin therapeutisch günstiger zu sein. In Metaanalysen wurden Verträglichkeit und

Wirksamkeit der Substanzen ebenfalls als vertretbar eingeschätzt (Dowlati et al. 2010).

Bei den SSNRI konnte für Unterschiede in der Länge des QTc-Intervalls keine statistische Signifikanz festgestellt werden. Zumindest für Duloxetin gibt es diesbezüglich in der Literatur auch keine Hinweise (Wenzel-Seifert et al. 2011).

5.5.2.2 Neuroleptika

Bei Neuroleptikagebrauch besteht per se ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Ray et al. 2009, Wenzel-Seifert et al. 2011). Vor diesem Hintergrund erscheint es nachvollziehbar, dass sowohl die Therapie mit niedrigpotenten als auch mit atypischen Neuroleptika anhand der Stratifikation mit Hilfe des *ECG score* ein erhöhtes Risiko für die Patienten darstellen. Dabei hatten Patienten, die mit niedrigpotenten Neuroleptika behandelt wurden, insgesamt noch mehr Auffälligkeiten im EKG. Hier scheint sich das höhere Alter dieser Patienten niederzuschlagen, da das Vorliegen der meisten kardialen Erkrankungen mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher wird (Herold 2010).

Bei den atypischen Antipsychotika lässt sich das als relativ hoch detektierte kardiovaskuläre Risiko nicht allein durch das Alter begründen. Vergleicht man die Werte beispielsweise mit denen der Mirtazapin-Patienten, die im Mittel genauso alt waren, so stellt sich die Frage, wodurch dieses vermehrte Aufkommen an EKG-Auffälligkeiten zustande kommt. Abschließend lässt sich dies anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten.

Zwei Atypika wurden sehr häufig eingesetzt, Quetiapin und Risperidon. Von Quetiapin geht laut aktueller Studienlage lediglich ein überschaubares Risiko, auch bei vorbestehender Herzerkrankung, aus. Demzufolge könnten EKG-Abnormalitäten bei diesen Patienten bereits zuvor existent gewesen sein und wären nicht zwangsläufig Folge der Pharmakotherapie. Für beide Substanzen wird aber bei kardialer Vorerkrankung explizit eine Dosisanpassung empfohlen (Benkert und Hippus 2013). Hier könnte also ein bifaktorielles Geschehen vorliegen, bestehend aus vor Therapiebeginn auffälligem EKG und Progredienz der Normabweichungen unter der laufenden Medikation.

Das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei Einnahme atypischer Antipsychotika scheint zwar nachweislich erhöht, aber dennoch dosisabhängig zu sein (Ray et al. 2009). Die Dosierungen bei den analysierten Patienten waren ja überwiegend relativ niedrig, sodass die Medikamente möglicherweise gerade wegen der bekannten kardialen Nebenwirkungen lediglich in geringen Dosen angesetzt worden sein könnten. Bei bestehender Indikation konnte man anscheinend vielfach nicht um eine Psychopharmakotherapie umhin.

Betrachtet man die QTc-Zeit, so zeigte sich für beide in der vorliegenden Arbeit relevanten Neuroleptika-Gruppen, also atypische und niedrigpotente konventionelle Substanzen, eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls. Bei den niedrigpotenten Neuroleptika fiel diese noch weitaus größer aus als bei den Atypika. Für Atypika sind in der Literatur gering bis mittelstark ausgeprägte Effekte auf die myokardiale Repolarisation beschrieben (Goodnick et al. 2002). Diese ließen sich in der vorliegenden Erhebung nachweisen.

Niedrigpotente Neuroleptika, wie der zur gerontologischen Psychopharmakotherapie oft eingesetzte Wirkstoff Melperon, sind mit einer mittelstarken QTc-Verlängerung assoziiert. Dies ist vorrangig für höhere Dosen beschrieben (Hui et al. 1990). Die Studienlage ist bei lediglich einer vorliegenden Studie nicht sehr aussagekräftig. In praxi ist der Nutzen des Medikaments bei im Allgemeinen guter Verträglichkeit und Eignung auch für ältere Patienten sowie fehlender anticholinergischer Komponente aber akzeptabel.

Für Pipamperon konnte in Studien allenfalls ein geringes Potenzial zur QT-Zeitverlängerung festgestellt werden (van Noord et al. 2009), was durch Metaanalysen belegt wurde (Wolter 2009, Wenzel-Seifert et al. 2011).

Das ebenfalls relativ häufig angewendete Promethazin scheint QTc-Verlängerungen nicht genau bekannten Ausmaßes hervorzurufen (Wenzel-Seifert et al. 2011, Benkert und Hippus 2013).

Umso bemerkenswerter erscheint daher die in der vorliegenden Arbeit detektierte, äußerst ausgeprägte Abweichung auf QTc-Werte von im Mittel 444 ms. Hier spielen sicher die kardialen Vorerkrankungen der vorwiegend älteren Patienten eine Rolle. Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, dass zur

Einhaltung methodischer Konventionen die EKGs von Patienten mit Vorhofflimmern, Schrittmacher oder Störungen der intraventrikulären Erregungsausbreitung nicht in die Erhebung des QTc-Intervalls einbezogen wurden. Aber auch die Kombination mit anderen, QTc-wirksamen Psychopharmaka oder „internistischen“ Medikamenten (z. B. Antibiotika oder Antiarrhythmika) ist ein wichtiger Aspekt. Summationseffekte könnten so zu einer Verlängerung beitragen. Die Studienlage zum arrhythmogenen Potenzial von niedrigpotenten Neuroleptika ist jedenfalls inkonsistent.

5.5.2.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Die Einnahme von Z-Substanzen macht laut den gängigen Therapieempfehlungen keine speziellen Überwachungsmaßnahmen des kardiovaskulären Status erforderlich (Stuppäck et al. 2010, Benkert und Hippus 2013). Der hohe Anteil elektrokardiographisch Herzgesunder im untersuchten Kollektiv würde diese Auffassung unterstützen. In Bezug auf die QTc-Zeit bestand sogar Mittelwertgleichheit mit der Vergleichsgruppe. Dies weist auf eine fehlende Beeinflussung der Repolarisationsvorgänge am Myokard durch Benzodiazepinrezeptoragonisten hin.

5.6 Metabolische Nebenwirkungen

Neben dem genannten Spektrum direkter unerwünschter Wirkungen des Gebrauchs von Psychopharmaka – insbesondere von Antidepressiva und Antipsychotika – auf das Herz-Kreislauf-System können auch weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse ungünstig beeinflusst werden. Einerseits handelt es sich hierbei um Effekte auf das Körpergewicht. Vor allem Substanzen, die – zumindest partielle – antihistaminerge Eigenschaften haben, bergen ein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme. Das Ausmaß korreliert dabei mit dem Grad der Affinität zum H₁-Rezeptor. Andererseits ist der Einfluss einer psychopharmakologischen Therapie hinsichtlich einer diabetischen Stoffwechsellage relevant (Ratliff et al. 2010, Benkert und Hippus 2013).

5.6.1 Antidepressiva

Besonders ausgeprägte Gewichtszunahmen finden sich in der Literatur unter Mirtazapin und TZA, speziell Amitriptylin (Serretti und Mandelli 2010, Leinonen et al. 1999). In der vorliegenden Studie wiesen Patienten, die TZA einnahmen, die zweithöchste Adipositasprävalenz unter jenen mit Antidepressivatherapie auf. Für Mirtazapin wurde ebenfalls ein signifikant höherer Anteil adipöser Patienten als in der Kontrollgruppe deutlich. Große Unterschiede zu den anderen Antidepressiva-Subgruppen ließen sich für die TZA und Mirtazapin allerdings nicht herausarbeiten. Gründe dafür könnten sein, dass die verordnenden Ärzte um diese Nebenwirkung wussten und dementsprechend bei bereits vor Therapiebeginn adipösen Patienten Medikamente mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil bezüglich der Gewichtszunahme auswählten. Viele der Patienten mit Gebrauch solcher Antidepressiva, für die eine Gewichtszunahme eher untypisch ist, wie den SSNRI und SSRI (Leinonen et al. 1999), waren nämlich ebenfalls adipös. Limitierend wirkte sich hier die lediglich einmalige Erfassung des Ernährungszustandes aus, sodass ein Verlauf unter der Therapie nicht betrachtet werden konnte.

Fehlende Gewichtszunahme als ein ausschlaggebender Faktor für die Verordnung eines SSNRI als Mittel der Wahl spiegelt sich auch im untersuchten Kollektiv wider. Die Typ-2-Diabetes-Prävalenz betrug fast zwei Drittel, die Adipositasprävalenz war annähernd ebenso hoch. Eine bereits vorbestehende Adipositas bzw. Diabetes-mellitus-Erkrankung bei vielen Patienten ist daher sehr wahrscheinlich.

Die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus bzw. eine Neuerkrankung unter Psychopharmakotherapie stellt einen weiteren Aspekt metabolischer Nebenwirkungen dar. Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Depressionen wurde schon seit langem beobachtet (Fantoni et al. 1977, Simon et al. 2006, Toplak und Abrahamian 2009). Allerdings scheint eine wechselseitige Vergesellschaftung zu bestehen. So zeigte eine Metaanalyse, dass das relative Risiko eines depressiven Syndroms bei Diabetikern nahezu verdoppelt ist (Anderson et al. 2001). Frauen haben dabei wiederum ein

ebenfalls fast zweifach erhöhtes relatives Risiko. Interessant ist auch, dass kein Unterschied bezüglich des Diabetestyps (Typ 1 oder 2) besteht. Das relative Risiko, eine Depression zu erleiden, soll jedoch mit dem Ausmaß der Hyperglykämie und den daraus resultierenden Komplikationen und funktionellen Einschränkungen korrelieren (Lustman et al. 2000, de Groot et al. 2001). Manifeste diabetische Stoffwechsel, ganz gleich welchen Typs, stellt also einen Risikofaktor für depressive Erkrankungen dar.

Depression ist aber auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 (Eaton et al. 1996, Kawakami et al. 1999). Die *Odd's Ratio* ist hier ebenfalls doppelt so hoch wie bei psychisch Gesunden. Dieser Umstand könnte auf einen inaktiveren Lebensstil depressiver Patienten zurückzuführen sein. Das bedeutet einerseits mangelnde Compliance bezüglich therapeutischer Maßnahmen, andererseits ein reduziertes Ausmaß körperlicher Aktivität, z. B. bei Antriebsstörungen. Beides wirkt sich ungünstig auf die glykämische Kontrolle aus. Hinzu kommt, dass die antidepressive Medikation selbst einer stabilen Einstellung der Stoffwechsellage abträglich sein könnte (Benkert und Hippus 2013). Hinweise dafür im Sinne einer signifikanten Verschlechterung des HbA_{1c}-Wertes konnte die vorliegende Analyse nicht erbringen. Der Prävalenzunterschied des Diabetes mellitus bei Antidepressivapatienten spricht aber für eine Assoziation der beiden Erkrankungen. So kann es bei Typ-2-Diabetes und unzureichender Blutzuckereinstellung zu einer Verschlechterung der Depression kommen. Insbesondere Frauen sind hierbei häufiger betroffen (Aikens et al. 2009).

Insgesamt zeigte sich für die Mirtazapin-, SSNRI- und SSRI-Patienten eine signifikant höhere Prävalenz von Diabetes mellitus, speziell Typ 2, als in der Kontrollgruppe. Für die TZA konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis mag paradox erscheinen, da die Studienlage (Fisfalen und Hsiung 2003, Aronne und Segal 2003, McIntyre et al. 2006) teilweise das Gegenteil darlegt. SSNRI und SSRI sollen demnach also keine diabetische Stoffwechsellage induzieren bzw. deren wesentliche Verschlechterung herbeiführen. Gleichmaßen wird für Mirtazapin publiziert, dass es den Glukosemetabolismus nicht beeinflusst (Hennings et al. 2010). Andererseits

werden insbesondere die Trizyklika für Diabetiker nicht in antidepressiv wirksamer Dosis empfohlen, da sie über eine Gewichtszunahme die Stoffwechsellage ungünstig beeinflussen sollen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind so zu erklären:

Neben dem Einsatz als Antidepressivum hat Duloxetin die Zulassung zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie und wird demzufolge Diabetikern verordnet. Dies begründet möglicherweise den hohen Diabetikeranteil unter Patienten mit dieser Therapie.

SSRI sind bei fehlender Stoffwechselbeeinflussung für depressive Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Es ist also nachvollziehbar, dass sie bevorzugt Patienten verordnet wurden, die bereits Diabetiker waren. Nicht die Pharmakotherapie ist somit ursächlich für den Diabetes, sondern die Vorerkrankung ist ausschlaggebend für die Wahl des SSRI bzw. SSNRI als Antidepressivum. Mirtazapin und die TZA dagegen sind für eine suffiziente Diabetestherapie – bei unbestritten guter antidepressiver Wirksamkeit – eher kontraproduktiv. Diese Substanzen sollten Diabetikern also nur bedingt verordnet werden. Bei der Verordnung von TZA scheint diesem Umstand überwiegend Rechnung getragen worden zu sein, sodass hier die Diabetesprävalenz also nicht bedeutend höher als im Kontrollkollektiv ist. Durch den Einschluss von Patienten der diabetologischen Schwerpunktstation in die Studienpopulation scheinen Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung ohnehin in beiden Kollektiven überrepräsentiert zu sein (Danne 2011).

Die metabolische Situation der Patienten spielt also sowohl vor Beginn als auch während der medikamentösen Therapie eine wichtige Rolle. Schon bei der Auswahl eines geeigneten Medikaments sollte darauf geachtet werden, dass es durch die psychopharmakologische Therapie nicht zu einer zusätzlichen Erhöhung von Körpergewicht oder HbA_{1c}-Wert kommt.

5.6.2 Neuroleptika

Es scheint erstaunlich, dass 10 - 16 % der Patienten, die atypische bzw. niedrigpotente konventionelle Neuroleptika bekamen, als kachektisch eingestuft werden mussten. Bei den Kontrollen betraf dies nur knapp 3 % und unter allen Psychopharmakapatienten ca. 9 %. Zudem ist die hohe Prävalenz der Adipositas unter Patienten mit psychischen Erkrankungen bzw. unter Psychopharmakotherapie vielfach diskutiert und nachgewiesen. Erwähnt werden muss an dieser Stelle aber auch, dass insbesondere auf den untersuchten internistischen Stationen viele multimorbide Patienten sowohl mit somatischen als auch psychischen Erkrankungen anzutreffen sind. Die Nahrungsaufnahme und die resultierende Auswirkung auf das Körpergewicht kann beispielsweise im Rahmen depressiver Zustände, bei Demenzerkrankungen oder auf dem Boden internistischer Grund- oder Begleiterkrankungen reduziert sein. Dafür spricht auch, dass es weder bei niedrigpotenten Neuroleptika noch bei SGA ein erhöhtes Aufkommen adipöser Patienten, wie in der vorliegenden Untersuchung beispielsweise für die Antidepressiva nachgewiesen wurde, gab. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen wird speziell für atypische Antipsychotika eine Gewichtszunahme als eine der wichtigsten Nebenwirkungen dargestellt (Rummel-Kluge et al. 2010). Dies trifft in der vorliegenden Erhebung nicht zu. Einmal mehr wird die Annahme bestärkt, dass die Medikamente gehäuft zur Sedierung von Demenzpatienten Anwendung fanden. Dieser Therapieansatz wird insbesondere von einigen US-amerikanischen Autoren favorisiert (Devanand et al. 2012). Ein solches Vorgehen ist dennoch nicht unumstritten, denn neben einem bei den meisten Formen der Demenz bestehenden cholinergen Defizit herrscht auch ein Dopaminmangel. Dieser würde durch die neuroleptische Behandlung noch verstärkt (Martorana et al. 2010).

Die Diabetesprävalenz war bei den SGA-Patienten signifikant höher. In Anbetracht der Patientenklintel, die in der vorliegenden Analyse vorrangig mit diesen Medikamenten therapiert wurde, ist ein Vorbestehen der Diabeteserkrankung denkbar. Es ließ sich keine signifikant schlechtere

glykämische Kontrolle im Sinne erhöhter HbA_{1c}-Werte feststellen. Das macht die Induktion einer diabetischen Stoffwechsellage durch die Pharmakotherapie eher unwahrscheinlich. Prinzipiell können durch SGA diabetische Stoffwechsellagen herbeigeführt bzw. verschlechtert werden. Die eingesetzten Dosierungen waren hier jedoch überwiegend ausgesprochen niedrig, sodass mit relevanten Beeinflussungen der Stoffwechseleinstellung nicht zu rechnen gewesen sein dürfte. Darüber hinaus sind die stärksten Effekte im Hinblick auf metabolische Nebenwirkungen für Clozapin und Olanzapin beschrieben (Allison et al. 1999). Da speziell Clozapin jedoch eher selten eingesetzt wurde, schlugen sich mögliche Auswirkungen bei diesen Patienten, z. B. im Sinne eines metabolischen Syndroms, in der statistischen Analyse nicht nieder.

Dass eine Antipsychotikatherapie einen geeigneten Risikofaktor darstellt, um ein metabolisches Syndrom auszulösen bzw. zu begünstigen, ist bekannt (Stuppäck et al. 2010). Assoziationen finden sich hier zwischen möglicher Gewichtszunahme, gestörter Glukosehomöostase und dem Entstehen einer Dyslipidämie (Tschoner et al. 2007). Zu letzterer konnte in der vorliegenden Studie keine Aussage getroffen werden, da die Serumlipide nicht routinemäßig auf den untersuchten Stationen bestimmt wurden. Eine Charakterisierung der Therapie mit Neuroleptika als eindeutigen Auslöser für metabolische Nebenwirkungen im untersuchten Kollektiv gelang letztlich nicht. Hier schienen zusätzliche Erkrankungen vor Therapiebeginn, insbesondere Diabetes mellitus und Adipositas, eine Rolle gespielt zu haben.

5.6.3 Benzodiazepinrezeptoragonisten

Für die Non-Benzodiazepinhypnotika sind wie für die Benzodiazepine keine metabolischen Nebenwirkungen zu erwarten. In der vorliegenden Studie litten mit nur einem Drittel der Z-drug-Empfänger sogar weniger Patienten an Diabetes mellitus als in der Kontrollgruppe. Unterschiede in der Stoffwechseleinstellung anhand der HbA_{1c}-Werte konnten nicht detektiert werden. Bei der Verordnung spielt das Vorliegen eines Diabetes mellitus also keine entscheidende Rolle für das therapeutische Procedere.

5.7 Hämatologische Nebenwirkungen

5.7.1 Leukozyten

Die wohl gefährlichste, wenn auch sehr seltene, hämatologische Nebenwirkung einer psychopharmakologischen Therapie stellt die Agranulozytose als extremste Form einer Leukopenie dar. Vor allem unter TZA, Mianserin und Clozapin kann es dazu kommen. Mit einer jährlichen Inzidenz von 1,6 bis 9,2 Fällen pro Million Einwohner (Andrès und Maloisel 2008) sind medikamentös induzierte Agranulozytosen zwar keine äußerste Rarität, unter den Psychopharmakapatienten der vorliegenden Untersuchung konnte glücklicherweise dennoch kein einziger Fall von Agranulozytose festgestellt werden. Der niedrigste Leukozytenwert lag bei 2,8 Gpt/l. Dass manche dieser Patienten während des stationären Aufenthalts dennoch eine passagere Granulozytopenie hatten, kann nicht ausgeschlossen werden. Grund ist die Erhebung der Blutbildparameter im Rahmen der letzten Laboruntersuchung, also zumeist vor der Entlassung. Eine Demissio von Patienten in Neutropenie würde logischerweise nicht erfolgen.

Psychopharmakaassoziierte Leukopenien gehören zu den idiosynkratischen Nebenwirkungen. Daher ist ein Effekt auf die gesamte Population der Psychopharmakapatienten mit Verminderung der Leukozytenzahl eher unwahrscheinlich.

5.7.2 Hämoglobin

Dass die Hämoglobinwerte aller Gruppen und Subgruppen statistisch gleich waren, war zu erwarten. Zwar sind hämolytische Anämien unter der Therapie mit SGA, speziell Clozapin, beschrieben. Sie stellen jedoch seltene Einzelfälle dar (Hall et al. 2003).

5.8 Konsiliarpsychiatrische Mitbetreuung

Grundlage für die konsiliarpsychiatrische Mitbetreuung von Patienten primär somatischer Krankenhausabteilungen ist die bereits mehrfach angesprochene psychische Komorbidität bei körperlichen Erkrankungen (Diefenbacher 2002). Die Höhe des tatsächlichen Bedarfs konsiliarischer Vorstellungen lässt sich nicht abschließend klären. Wancata et al. (1998) gaben 13 % an. In einer ähnlichen Größenordnung befindet sich das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung. Zumindest von den Patienten, die Psychopharmaka einnahmen, wurden 14,6 % einem psychiatrischen Konsiliarium vorgestellt. Über 85 % der Patienten mit psychopharmakologischer Medikation wurden demzufolge während des stationären Aufenthaltes nicht psychiatrisch gesehen. Anscheinend wurde überwiegend in solchen Fällen ein Psychiater gerufen, in denen die psychische Situation des Patienten, z. B. bezüglich Suizidalität, Agitation oder depressiver Stimmungslage durch das behandelnde Personal auf der Station nicht ausreichend eingeschätzt werden konnte oder das weitere Procedere hinsichtlich bestimmter Fragestellungen geklärt werden sollte. Insbesondere die Etablierung bzw. Anpassung einer psychopharmakologischen Therapie oder die Klärung der Einwilligungsfähigkeit in diagnostische und therapeutische Maßnahmen könnten eine Rolle gespielt haben (Diefenbacher 2002). Selbstverständlich ist nicht in jedem Falle ein Konsilium angezeigt. Wenn beispielsweise ein Patient mit einer antidepressiven oder neuroleptischen Medikation seit geraumer Zeit gut eingestellt ist, so bedarf es hier keiner spezifischen Therapieüberprüfung während des stationären Aufenthaltes. Ob die Konsilrate in der vorliegenden Erhebung als angemessen betrachtet werden kann, lässt sich anhand der vorhandenen Daten aber nicht ableiten.

Die meisten psychiatrischen Konsilien wurden bei Patienten durchgeführt, denen Neuroleptika verordnet wurden. So zeigte sich für die Atypika, dass in fast einem Drittel der Fälle ein Kollege aus der Psychiatrie hinzugezogen wurde. Für die niedrigpotenten Neuroleptika war dies bei etwa jedem vierten Patienten der Fall. Dieser Befund bestätigt die Beobachtungen, die in Bezug auf diese Medikamente schon des Öfteren konstatiert wurden: Vordergründig war

die Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten, zumeist im Rahmen organischer psychischer Störungen (F0). Denkbar ist, dass die primär behandelnden Internisten diesbezüglich psychiatrischen Rat einholten.

Bei den Antidepressiva war das Aufkommen psychiatrischer Konsilien bedeutend geringer. Hier wurden lediglich zwischen 10,7 % bei den SSRI und 18,8 % bei den SSNRI vorgestellt. Die Lübecker Allgemeinkrankenhausstudie beschreibt eine Verschlechterung der psychischen Erkrankung während eines stationären Krankenhausaufenthaltes im somatischen Bereich bei 12,8 % der Patienten (Arolt et al. 1997). Dies entspricht in etwa den Konsilanforderungsraten für Patienten mit antidepressiver Medikation in der vorliegenden Untersuchung und könnte ein Hinweis darauf sein, dass insbesondere Exazerbationen depressiver Erkrankungen vom Stationspersonal wahrgenommen wurden und daraufhin die Bestellung eines psychiatrischen Konsiliarius veranlasst wurde.

Gleiches scheint für die oben beschriebene Neuroleptikatherapie zu gelten. Da der Umgang mit agitierten oder affektiv entgleisten Patienten äußerst schwierig in den Stationsalltag zu integrieren ist, könnte daraus eine relativ hohe Anforderungsrate psychiatrischer Konsilien resultieren (Diefenbacher 2002).

6 Schlussfolgerungen

- Bei 17,2 % aller Patienten einer internistischen Universitätsklinikabteilung mit den Fachgebieten Nephrologie, Rheumatologie/Osteologie sowie Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen mit insgesamt 85 stationären Betten und über 3000 stationären Behandlungen pro Jahr fand sich eine Therapie mit Psychopharmaka in der Entlassungsmedikation.
- Antidepressiva waren die am häufigsten verordneten Psychopharmaka. SSRI und Mirtazapin spielten dabei die wichtigste Rolle. Speziell für TZA und SSNRI wurde oftmals nicht die volle Dosis ausgeschöpft. So wurde vor allem Amitriptylin wohl primär eher zur Schmerztherapie eingesetzt.
- Neuroleptika wurden am zweithäufigsten eingesetzt. Vorwiegend atypische Substanzen wurden niedrig dosiert zur Behandlung von agitiertem Verhalten, Erregungszuständen oder dysreguliertem Tag-Nacht-Rhythmus bei demenziellen Syndromen verordnet. Ähnliches gilt für die Gabe niedrigpotenter Neuroleptika.
- Hypnotika und Anxiolytika bildeten die drittwichtigste Medikamentengruppe. Die verordneten Substanzen waren überwiegend Benzodiazepine bzw. Benzodiazepinrezeptoragonisten. Solche Therapieregime sollten aber aufgrund der potenziell abhängigkeiterzeugenden Wirkung äußerst kritisch hinterfragt werden.
- Patienten mit Psychopharmakotherapie waren signifikant älter und häufiger Frauen.
- Bei Psychopharmakapatienten zeigte sich eine signifikant erhöhte Diabetes-mellitus-Prävalenz. Insbesondere atypische Neuroleptika, SSRI, SSNRI, und NaSSA trugen hierzu bei. Es konnte aber letztendlich nicht geklärt werden, ob diese Patienten schon einen vorbestehenden Diabetes mellitus hatten und beispielsweise aufgrund von Schmerzen sekundär vermehrt mit Psychopharmaka behandelt worden sind. Die Stoffwechseleinstellung

- (HbA_{1c}-Wert) war aber bei diabetischen Patienten mit und ohne Psychopharmakotherapie gleich.
- Adipöse Patienten waren unter den Psychopharmakapatienten, speziell unter Antidepressiva, signifikant häufiger. Kachexie wurde ebenfalls beobachtet.
 - Die Blutdruckwerte zwischen Patienten mit und ohne Psychopharmakotherapie unterschieden sich nicht. Einzig bei den SSNRI zeigte sich eine signifikante Blutdruckerhöhung, die wahrscheinlich auf die noradrenerge Komponente dieser Substanzen zurückzuführen ist.
 - Signifikante Blutbildveränderungen unter Psychopharmakotherapie ließen sich nicht nachweisen. Sie stellen am ehesten seltene Einzelfälle dar.
 - Unter der Medikation mit Neuroleptika, SSRI und TZA zeigten sich deutliche QTc-Verlängerungen. Die ausgeprägteste kardiale Komorbidität hatten Patienten unter Neuroleptika. Ob die psychopharmakologische Medikation dafür ursächlich war, konnte nicht bewiesen werden.
 - Eine psychiatrische Diagnose fehlte für fast die Hälfte der Psychopharmakapatienten. Bei den übrigen waren affektive Störungen, speziell Depressionen, führend. Dem folgten vorwiegend durch Demenzerkrankungen charakterisierte organische psychische Störungen, neurotische und schizophreniforme Störungen.
 - Psychopharmakologische Polytherapie (zwei oder mehr Psychopharmaka) betraf weniger als ein Viertel der Patienten.
 - Ein psychiatrisches Konsilium wurde in den wenigsten Fällen, am ehesten aber bei Verhaltensauffälligkeiten auf der Station oder Exazerbation vorbestehender Störungen angefordert.
 - Die Indikation zur Psychopharmakotherapie konnte im Einzelfall nicht detailliert analysiert werden. Neben depressiven Erkrankungen scheint eine der häufigsten Indikationen die Therapie mit niedrig dosierten Antidepressiva zur Schmerztherapie gewesen zu sein. Ebenso sind wahrscheinlich auch Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzpatienten mit Psychopharmaka

behandelt worden. Benzodiazepine und verwandte Substanzen (Z-drugs) in der Entlassungsmedikation sollten kritisch betrachtet werden.

- Da internistische Patienten oftmals älter und multimorbide sind, erscheint eine engere interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Internisten und Psychiatern erforderlich. So könnte die Psychopharmakotherapie dieser Patienten verbessert und optimiert werden.

Literaturverzeichnis

- Adler G. 2003. Psychopharmakotherapie im höheren Lebensalter. *Internist*, 44(8):936-942.
- Aikens JE, Perkins DW, Lipton B, Piette JD. 2009. Longitudinal analysis of depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(7):1177-1181.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. 1999. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156(11):1686-1696.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. 2004. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 109(Suppl 420):21-27.
- Alvarez PA, Pahissa J. 2010. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf*, 5(1):97-104.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. 2001. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24(6):1069-1078.
- Andrès E, Maloisel F. 2008. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*, 15(1):15-21.
- Arolt V, Driessen M, Dilling H. 1997. Psychische Störungen bei Patienten im Allgemeinkrankenhaus. *Dtsch Arztebl*, 94(20):A-1354-1358.

- Aronne LJ, Segal KR. 2003. Weight gain in the treatment of mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 8):22-29.
- Assion HJ. 2007. Behandlung der akuten Manie: Herausforderung für den Therapeuten. *Neurotransmitter*, 18(5):48-54.
- Bazett HC. 1920. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 7:353-370.
- Beckh C. 2007. Untersuchung der myokardialen Repolarisation in einem populationsbasierten Kontrollkollektiv - Einfluss von Confounder Effekten und Korrekturformeln auf das QT-Intervall [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.
- Benkert O, Hippus H. 2013. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Neunte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Benkert O. 2009. StressDepression. Zweite Auflage. München: Beck.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. 2012. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 366(4):321-329.
- Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, Hrsg. 2009. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter. Berlin: Robert-Koch-Institut.
- Bschor T, Adli M. 2008. Treatment of Depressive Disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 105(45):782-791.
- Burkhardt H, Wehling M. 2010. Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist*, 51(6):737-747.

- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162(7):1351-1360.
- Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, Erb JL, Churchill SE, Kohane IS, Iosifescu DV, Smoller JW, Perlis RH. 2013. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*, 346:f288.
- Center for Education & Research on Therapeutics, CERT, University of Arizona. 2013. QT Drug lists. [online] Homepage: CredibleMeds™ URL: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm> [Stand 08.04.2013].
- Cimolai N. 2007. Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse?. *Can Fam Physician*, 53(12):2124-2129.
- Coca V, Nink K. 2011. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer, 943-957.
- Cordes J, Lange-Asschenfeldt C, Hiemke C, Kahl KG. 2012. Psychopharmakotherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Internist*, 53(11):1304-1314.
- Danne T, Hrsg. 2011. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010*. Mainz: Kirchheim.
- de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. 2001. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 63(4):619-630.
- de Maat S, Dekker J, Schoevers R, de Jonghe F. 2006. Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Psychother Res*, 16(5):566-578.

- Delacrétaz E. 2007. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. Schweiz Med Forum, 7(40):814-819.
- Diefenbacher A. 2002. Konsiliarpsychiatrie im Allgemeinkrankenhaus - Geschichte, Aufgaben und Perspektiven eines psychiatrischen Arbeitsbereichs [Habilitation]. Berlin: Humboldt-Universität.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, Hrsg. 2011. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Fünfte Auflage. Bern: Huber.
- Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Pelton GH, Levin B. 2012. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. N Engl J Med, 367(16):1497-1507.
- Dose M. 2007. Priorität für Atypika? - Aktuelle Studien rücken einiges zurecht. Psychiatr Prax, 34(1):46-49.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctôt KL. 2010. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. Can J Psychiatry, 55(2):91-99.
- Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. 1996. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. Diabetes Care, 19(10):1097-1102.
- Fantoni A, Gamba S, Castellazzi R, Bollati C, Galimberti JM, Bruni B. 1977. Association of adult obese-type diabetes and depressive psychosis; clinical cases. Ann Osp Maria Vittoria Torino, 20(1-6):51-67.
- Fava GA, Offidani E. 2011. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 35(7):1593-1602.

- Feighner JP. 1995. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 56(12):574-579.
- Fernández-Liz E, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Rodríguez T, Mariño EL. 2008. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol*, 65(3):407-417.
- Fisfalen ME, Hsiung RC. 2003. Glucose dysregulation and mirtazapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*, 160(4):797.
- Förstl H. 2003. Antidementiva. München: Urban & Fischer.
- Friederich HC, Hartmann M, Bergmann G, Herzog W. 2002. Psychische Komorbidität bei internistischen Krankenhauspatienten - Prävalenz und Einfluss auf die Liegedauer. *Psychother Psych Med*, 52(7):323-328.
- Fritze J. 2006. Off-Label-Use in der Psychopharmakotherapie: epidemiologische Relevanz. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN).
- Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Eckermann G, Maier W, Möller HJ, Gaebel W. 2008. Priorität für atypische Neuroleptika. *Psychiatr Prax*, 35(2):94-97.
- Fritze J. 2011. Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2011. *Psychopharmakotherapie*, 18(6):245-256.
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. 2005. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*, 172(13):1703-1711.
- Giordana JY, Roelandt JL, Porteaux C. 2010. Mental health of elderly people: The prevalence and representations of psychiatric disorders. *Encephale*, 36(Suppl 3):59-64.

- Glaeske G, Gerdau-Heitmann C, Höfel F, Schick Tanz C. 2012. Gender-specific drug prescription in Germany: results from prescription analyses. *Handb Exp Pharmacol*, (214):149-167.
- Glaeske G, Schick Tanz C. 2011. BARMER GEK Arzneimittelreport 2011. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 8. Sankt Augustin: Asgard-Verlag.
- Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. 2009. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry*, 66(9):1022-1029.
- Gleixner C, Müller M, Wirth SB. 2009. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Siebte Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- Gmel G. 1997. Konsum von Schlaf- und Beruhigungsmitteln in der Schweiz: Nehmen Frauen mehr Medikamente oder sind mehr Männer berufstätig?. *Z f Gesundheitswiss*, 5(1):14-31.
- Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. 2002. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother*, 3(5):479-498.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. 2003. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11):1467-1473.
- Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. 2003. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98(10):1371-1378.
- Hall RL, Smith AG, Edwards JG. 2003. Haematological safety of antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2(4):395-399.

- Hegerl U, Heussner P, Hiddemann W. 2012. Psychische Störungen in der Inneren Medizin. Internist, 53(11):1269-1270.
- Hell D, Böker H. 2005. Depressionen bei Betagten. Schweiz Med Forum, 5(46):1147-1153.
- Hennings JM, Ising M, Grautoff S, Himmerich H, Pollmächer T, Schaaf L. 2010. Glucose tolerance in depressed inpatients under treatment with mirtazapine and in healthy controls. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 118(2):98-100.
- Herold G, Hrsg. 2010. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold.
- Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G. 2008. Hochverbrauch von Zolpidem und Zopiclon: Querschnittsstudie auf Basis von Krankenkassendaten. Nervenarzt, 79(1):67-72.
- Hui WK, Mitchell LB, Kavanagh KM, Gillis AM, Wyse DG, Manyari DE, Duff HJ. 1990. Melperone: electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. J Cardiovasc Pharmacol, 15(1):144-149.
- Jacobi F. 2009. Nehmen psychische Störungen zu?. Report Psychologie, 34(1):16-28.
- Jans T, Warnke A. 2010. Die britische NICE-Guidance zu Diagnose und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Arzneiverordnung in der Praxis, 37(1):4-6.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. 2008. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. Lancet, 371(9618):1085-1097.

- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. 1999. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*, 22(7):1071-1076.
- Kessler H, Supprian T, Rösler M. 2003. Antidementive Pharmakotherapie: Ein Update. *Psychopharmakotherapie*, 10(2):132-140.
- Laux G. 2010. Nomenklatur, Einteilung von Psychopharmaka. In: Riederer P, Laux G, Hrsg. *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie*. Erste Auflage. Wien: Springer, 353-367.
- Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. 1999. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 14(6):329-337.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657):31-41.
- Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S, Wewetzer C. 2008. Einführung. In: *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. Sechste Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 1-5.
- Lieberman JA. 2006. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs - A commentary on: Cost Utility Of The Latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psych*, 63(10):1069-1072.
- Livio F, Rauber-Lüthy C, Biollaz J, Holzer L, Winterfeld U, Buclin T. 2009. Methylphenidat Missbrauch. *Paediatrica*, 20(5):45-48.
- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. 2011a. Hypnotika und Sedativa. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer, 645-658.

- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. 2011b. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer, 813-858.
- Luft D. 1999. Symptomatische Behandlung schmerzhafter diabetischer Neuropathien. Internist, 40(2):140-147.
- Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. 2000. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. Diabetes Care, 23(7):934-942.
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. 2001. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev, (3):CD003196.
- Maher B. 2008. Poll results: look who's doping. Nature, 452(7188):674-675.
- Martorana A, Esposito Z, Koch G. 2010. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease?. CNS Neurosci Ther, 16(4):235-245.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. 2006. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. Expert Opin Drug Saf, 5(1):157-168.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. 2009. Psychiatrie und Psychotherapie. Vierte Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Nathanson CA. 1975. Illness and the feminine role - a theoretical review. Soc Sci Med, 9(2):57-62.
- Personne M, Sjöberg G, Persson H. 1997. Citalopram toxicity. Lancet, 350(9076):518-519.
- Rainer M, Krüger-Rainer C. 2011. Alternative Psychopharmakotherapie im Alter. Psychopraxis, 14(1):14-19.

- Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj P. 1999. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol*, 19(5):407-415.
- Ratliff JC, Barber JA, Palmese LB, Reutenauer EL, Tek C. 2010. Association of prescription H₁ antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obesity*, 18(12):2398-2400.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. 2009. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 360(3):225-235.
- Regen F, Benkert O. 2011a. Citalopram - Warnung vor Herzrhythmusstörungen in hohen Dosierungen. [online] Homepage: Kompendium, News zur Psychiatrischen Pharmakotherapie. URL: <http://www.kompendium-news.de/2011/11/citalopram-warnung-vor-herzrhythmusstorungen-in-hohen-dosierungen/> [Stand 26.04.2013].
- Regen F, Benkert O. 2011b. Escitalopram - ebenfalls Warnung vor dosisabhängiger Verlängerung des QT-Intervalls. [online] Homepage: Kompendium, News zur Psychiatrischen Pharmakotherapie. URL: <http://www.kompendium-news.de/2011/12/escitalopram-ebenfalls-warnung-vor-dosisabhangiger-verlangerung-des-qt-intervalls/> [Stand 26.04.2013].
- Relke W. 1972. Über die Verwendung von Psychopharmaka in der Inneren Medizin. *Dtsch Gesundheitsw*, 27(43):2043-2046.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 123(2-3):225-233.

- Sala M, Vincentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, Bonzano A, Piccinelli M, Barale F, De Ferrari GM. 2005. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry*, 4(1):1.
- Sateia MJ, Nowell PD. 2004. Insomnia. *Lancet*, 364(9449):1959-1973.
- Schatzberg AF. 2003. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 13):30-37.
- Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ, Bucholz KK, Owen R, Lustman PJ. 2012. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*, 200(2):137-142.
- Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. 2011. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*, 123(4):247-265.
- Serretti A, Mandelli L. 2010. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 71(10):1259-1272.
- Simon GE, von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC. 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7):824-830.
- Sommer C, Häuser W, Berliner M, Brückle W, Ehlers S, Mönkemöller K, Moradi B, Petzke F, Uçeyler N, Wörz R, Winter E, Nutzinger DO. 2008. Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz*, 22(3):313-323.
- Spielmans GI. 2008. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom*, 77(1):12-16.

- Stuppäck C, Geretsegger C, Egger C. 2010. Kontrolluntersuchungen unter Therapie mit Psychopharmaka. In: Riederer P, Laux G, Hrsg. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Erste Auflage. Wien: Springer, 451-464.
- Tan SY, Sungar GW, Myers J, Sandri M, Froelicher V. 2009. A simplified clinical electrocardiogram score for the prediction of cardiovascular mortality. Clin Cardiol, 32(2):82-86.
- Terzano MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. 2003. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. Drug Saf, 26(4):261-282.
- Thase ME. 1998. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry, 59(10):502-508.
- Toplak H, Abrahamian H. 2009. Impact of depression on diabetes mellitus. Obes Facts, 2(4):211-215.
- Torge M, Petersen JJ, Gensichen J, Planz-Kuhlendahl S. 2010. Depressionsbehandlung in der Hausarztpraxis. Psychiatr Prax, 37(8):366-368.
- Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. 2007. Metabolic side effects of antipsychotic medication. Int J Clin Pract, 61(8):1356-1370.
- van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, Ormel J. 2002. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). Am Heart J, 144(2):219-225.

- van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH. 2009. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*, 29(1):9-15.
- von Ferber L, Krappweis J, Feiertag H. 1990. Allgemeinärzte und Internisten verschreiben Psychopharmaka. *Soz Praeventivmed*, 35(4-5):152-158.
- Wancata J, Hajji M, Meise U. 1998. Psychische Erkrankungen in internen, chirurgischen und gynäkologischen Abteilungen: Prävalenz und Versorgungsbedarf. In: Meise U, Hafner F, Hinterhuber H, Hrsg. *Gemeindepsychiatrie in Österreich*. Innsbruck, Wien: Verlag Integrative Psychiatrie, 357-373.
- Wancata J, Windhaber J, Bach M, Meise U. 2000. Recognition of psychiatric disorders in nonpsychiatric hospital wards. *J Psychosom Res*, 48(2):149-155.
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. 2010. Torsade de pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*, 43(7):279-281.
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. 2011. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int*, 108(41):687-693.
- Wolter DK. 2009. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. *Z Gerontopsychol -psychiatrie*, 22(1):17-56.
- Woodward M. 1999. Hypnotosedatives in the elderly: a guide to appropriate use. *CNS Drugs*, 11(4):263-279.

Anhang

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung bei der Vorbereitung und Erstellung der Arbeit bedanken. Bei Fragen und Unklarheiten konnte ich immer innerhalb kürzester Zeit mit einer Antwort rechnen.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, welcher mir die unkomplizierte Nutzung von Rechnerarbeitsplätzen in der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums ermöglichte.

Herrn OA Dr. Martin Busch möchte ich für hilfreiche Hinweise bezüglich der statistischen Auswertung danken.

Mein herzlicher Dank gilt auch meiner Freundin Sophia, die mich immer wieder zur Fortsetzung der Arbeit ermutigt und während der schwierigen und anstrengenden Phasen meinen Zeitmangel und die zum Teil recht große Anspannung ertragen hat.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Gunter Wolf, MHBA,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Chursdorf, im Juni 2013

René Nobis